

Aus dem Institut zur wissenschaftlichen Evaluation naturheilkundlicher Verfahren
der Universität zu Köln
Direktor: Professor Dr. med. J. Beuth

**Therapie der Arthrose mit
naturheilkundlichen Verfahren.
Ein systematisches Review.**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Heike Lepperhof
aus Coesfeld

promoviert am 31. Januar 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2021

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. J. Beuth

2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. J. Oppermann

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die in dieser Arbeit zugrunde liegenden klinischen Studien, Übersichtsarbeiten und Metaanalysen wurde ohne meine Mitarbeit in den entsprechenden Kliniken und Institutionen durchgeführt. Die aufgeführten Publikationen wurden von mir selbst zusammengetragen, ausgewertet und auf vergleichende Weise gegenübergestellt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 07.09.2021



Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mir bei der Erstellung dieser Dissertation in irgendeiner Art und Weise behilflich waren.

Mein besonderer Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Beuth, für die Betreuung dieser Dissertation und für die Möglichkeit, an diesem Thema zu arbeiten. Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Stefan Wilk für das Korrekturlesen, sowie für die vielen hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Darüber hinaus gilt mein Dank allen Freunden und Verwandten, die mich stets ermutigt, immer wieder aufgeheitert und Korrektur gelesen haben.

Zuletzt möchte ich meiner lieben Familie herzlich danken, die mir den Rücken gestärkt und mir Motivation verliehen hat. Mein Ehemann, mein Kind, meine Eltern und meine Schwester haben mir in den letzten Jahren viel Kraft und Halt gegeben. Hierfür kann ich gar nicht genug Danke sagen.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
1. ZUSAMMENFASSUNG	11
2. EINLEITUNG	13
2.1 Volkskrankheit Arthrose	13
2.1.1. Definition und Bedeutung	13
2.1.2. Einteilung der Arthrose	13
2.1.3. Abgrenzung gegenüber Arthritis	14
2.1.4. Pathobiochemie des Knorpels	15
2.1.5. Ätiologie und Pathogenese	16
2.1.6. Epidemiologie	17
2.1.7. Risikofaktoren	18
2.2 Lebensqualität mit Arthrose	18
2.2.1. Schmerz	18
2.2.2. Beeinträchtigung und Alltagsauswirkungen	19
2.2.3. Messinstrumente der Lebensqualität	19
2.3 Therapie der Arthrose: Heilung und Linderung	20
2.3.1. Möglichkeit der Schulmedizin	20
2.3.2. Ziele der Behandlung	22
2.4 Zielsetzung	22
2.5 Naturheilkunde und naturheilkundliche Verfahren	23
2.5.1. Prägung der Begriffe in Deutschland	23
2.5.2. Aktuelles Verständnis von Naturheilkunde	23
2.6 Naturheilkunde: ein historischer Abriss	24
2.6.1. Naturheilkundliches Wissen und Medizin	24
2.6.2. Naturheilkunde in Deutschland	25
2.7 Naturheilkunde als Alternativmedizin	28
2.7.1. Alternativ oder komplementär?	28
2.7.2. Abgrenzung der Naturheilkunde	28
2.7.3. Akzeptanz naturheilkundlicher Therapien	29
2.7.4. Ganzheitliche Medizin	30

3. MATERIAL UND METHODEN	31
3.1 Datenmaterial	31
3.1.1. Datenbasis	31
3.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien der untersuchten Studien	31
3.2 Literaturrecherche	32
3.3 Auswertung	34
4. ERGEBNISSE	35
4.1 Anzahl der Studien	35
4.2 Gesamtübersicht der Bewertung der Studien	36
4.3 Hyaluronan	52
4.3.1. Huang et al. (2011), Taiwan	52
4.3.2. Navarro-Sabaria et al. (2011), Spanien	52
4.3.3. Rat et al. (2011), Frankreich	53
4.3.4. Vincent et al. (2013), USA	54
4.3.5. Khalaj et al. (2014), Malaysia	55
4.3.6. Wang et al. (2011), Australien	55
4.3.7. van Tiel et al. (2013), Niederlande	56
4.3.8. van der Weegen et al. (2015), Niederlande	57
4.3.9. Kearey et al. (2017), Australien	57
4.3.10. Henrotin et al. (2017), Belgien, Frankreich	58
4.4 Fettsäuren	59
4.4.1. Baker et al. (2012), USA	59
4.4.2. Essouiri et al. (2017), Marokko	60
4.4.3. Stammers et al. (1992), England	60
4.5 Chondroitinsulfat	61
4.5.1. Verbruggen et al. (1998), Belgien	61
4.5.2. Bucsi et al. (1998), Ungarn	62
4.5.3. Uebelhart et al. (2004), Schweiz	62
4.5.4. Clegg et al. (2006), USA	63
4.5.5. Kahan et al. (2009), Frankreich	64
4.5.6. Railhac et al. (2012), Frankreich	64
4.5.7. Zegels et al. (2013), Belgien	65
4.5.8. Reginster et al. (2017), Belgien, Schweiz, Polen, Tschechien	66
4.6 Glucosamin	67
4.6.1. Reichelt et al. (1994), Deutschland	67
4.6.2. Reginster et al. (2001), Belgien	67

4.6.3.	Pavelkà et al. (2002), Tschechien	68
4.6.4.	Herrero-Beaumont et al. (2007), Spanien	69
4.6.5.	Rozendaal et al. (2009), Niederlande	70
4.6.6.	Gruenwald et al. (2009), Deutschland	70
4.6.7.	Durmus et al. (2012), Türkei	71
4.6.8.	Kwoh et al. (2014), USA	71
4.7	Vitamine C und E	72
4.7.1.	Machtey et al. (1978), Israel	72
4.7.2.	Blankenhorn et al. (1986), Deutschland	73
4.7.3.	Scherak et al. (1990), Österreich	73
4.7.4.	Brand et al. (2001), Australien	74
4.7.5.	Wluka et al. (2002), Australien	75
4.7.6.	Peregoy et al. (2011), USA	75
4.7.7.	Beer et al. (2011), Deutschland	76
4.7.8.	Bhattacharya et al. (2012), Indien	77
4.7.9.	Chaganti et al. (2014), USA, UK	77
4.7.10.	Suantawee et al. (2013), Thailand	78
4.8	Kollagenhydrolysate	79
4.8.1.	Benito-Ruiz et al. (2009), Spanien	79
4.8.2.	McAlindon et al. (2011), USA	79
4.9	Ingwer	80
4.9.1.	Altman et al. (2001), USA	80
4.9.2.	Bliddal et al. (2000), Dänemark	81
4.9.3.	Therkleson (2010), Neuseeland	82
4.9.4.	Mozaffari-Khosravi et al. (2016), Iran	82
4.10	Avocado und Sojabohne	83
4.10.1.	Blotman et al. (1997), Frankreich	83
4.10.2.	Appelboom et al. (2001), Belgien	84
4.10.3.	Maheu et al. (2014), Frankreich	85
4.11	Hagebutte	85
4.11.1.	Winther et al. (2005), Dänemark	85
4.12	Grünlippmuschel (Lyprinol®)	86
4.12.1.	Cho et al. (2003), Südkorea	86
4.12.2.	Lau et al. (2004), Hongkong	87
4.12.3.	Zawadzki et al. (2013), Polen	88
4.12.4.	Stebbing et al. (2017), Neuseeland	88
4.13	Passionsfrucht	89
4.13.1.	Farid et al. (2010), Iran	89

4.14	Gelbwurz (Curcuma)	90
4.14.1.	Kuptniratsaikul et al. (2009), Thailand	90
4.14.2.	Kertia et al. (2012), Indonesien	91
4.14.3.	Madhu et al. (2013), Indien	91
4.14.4.	Kuptniratsaikul et al. (2014), Thailand	92
4.15	Weihrauch	93
4.15.1.	Kimmatkar et al. (2003), Indien	93
4.15.2.	Sengupta et al. (2010), Indien	93
4.15.3.	Vishal et al. (2011), Indien	94
4.16	Weidenrinde	95
4.16.1.	Schmid et al. (2000), Deutschland	95
4.16.2.	Biegert et al. (2004), Deutschland	95
4.17	Beinwell	96
4.17.1.	Grube et al. (2007)	96
4.18	Mischungen	97
4.18.1.	Oben et al. (2009), Kamerun	97
4.18.2.	Mehta et al. (2007), Indien	98
4.18.3.	Myers et al. (2010), Australien	99
4.19	Thermotherapie	100
4.19.1.	Stange-Rezende et al. (2006), Österreich	100
4.19.2.	Denegar et al. (2010), USA	100
4.19.3.	Hsieh et al. (2012), Taiwan	101
4.19.4.	Sarsan et al. (2012), Türkei	102
4.19.5.	Espejo-Antúnez et al. (2013), Spanien	103
4.20	Hydrotherapie	103
4.20.1.	Schenking et al. (2013), Deutschland	103
4.21	Ultraschall	104
4.21.1.	Falconer et al. (1992), USA	104
4.21.2.	Kozanoglu et al. (2003), Türkei	105
4.21.3.	Özgönenel et al. (2009), Türkei	106
4.22	Bewegungstherapie	106
4.22.1.	Jigami et al. (2012), Japan	106
4.22.2.	Petursdottir et al. (2010), Island	107
4.22.3.	Messier et al. (2013), USA	108
4.22.4.	Rosedale et al. (2014), Kanada	109
4.22.5.	Steinhilber et al. (2016), Deutschland	110

5. DISKUSSION	111
5.1 Risk of Bias nach Cochrane	111
5.2 Risk of Bias im Vergleich der Studien untereinander	111
5.2.1. Studiendesign	111
5.2.2. Probandenpanel	112
5.2.3. Studienauswertung	113
5.3 Vergleichende Bewertung der naturheilkundlichen Verfahren	114
5.3.1. Hyaluronan	114
5.3.2. Fettsäuren	116
5.3.3. Nahrungsergänzungsmittel: Chondrotinsulfat und Glucosamin	117
5.3.4. Nahrungsergänzungsmittel: Vitamine C und E	120
5.3.5. Nahrungsergänzungsmittel: Kollagenhydrolysate	121
5.3.6. Heilpflanzen	121
5.3.7. Physikalische Verfahren	126
5.3.8. Bewegungstherapie	128
5.4 Fazit und Ausblick: Möglichkeiten naturheilkundlicher Verfahren für die Therapie der Arthrose?	129
6. LITERATURVERZEICHNIS	132
7. ANHANG	157
7.1 Darstellungsverzeichnis	157

Abkürzungsverzeichnis

ÄAppO	Approbationsordnung für Ärzte
AMELIA	OsteoArthritis Modifying Effects of Long-term Intra-articular Adant
ASU	Avocado Soybean Unsaponifiables
AUSCAN	Australian/Canadian Osteoarthritis Hand Index
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BMI	Body Mass Index
BSS	Biodex Stability System
CAIMS2-SF	Chinese version of the Arthritis Impact Measurement Scale 2-short form
CEBM	Centre of Evidence Based Medicine
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CGIC	Clinical Global Impression of Change
COKS	Chinese version of the Oxford Knee Score
COMP	Cartilage oligomeric matrix protein
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-reaktives Protein
CPGS	Chronic Pain Grade questionnaire
CTX-II	C-terminal crosslinking telopeptide of type II collagen
dGEMRIC	Gradient-echo-based T1-delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage
EBM	Evidenzbasierte Medizin
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
GBE	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
GEDA	Gesundheit in Deutschland
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAQ	Health Assessment Questionnaire
Hz	Hertz
IGF	Insulin-like growth factor
IL	Interleukin
IR	Infrarot
KOOS	Knee injury and osteoarthritis outcome score
MDA	Malondialdehyd
MDT	Mechanical Diagnosis and Therapy
MFI	Multidimensional Fatigue Inventory
MIRE	Monochromatisches IR-Licht
MMP	Matrixmetalloproteasen
MOS	Medical Outcomes Study

MOST	Multicenter Osteoarthritis Study
MPUT	Moberg Picking-Up Test
MRT	Magnetresonanztomographie
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NO	Nitric Oxide (Stickstoffmonoxide)
NSAR	Nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika
OA	Osteoarthritis
OAKHQOL	Osteo Arthritis Knee and Hip Quality Of Life
OAQoL	Osteoarthritis Quality of Life Questionnaire
OARSI	Osteoarthritis Research Society International
OCEBM	Oxford Centre for Evidence-Based Medicine
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung
OP	Operation
PFP	Passion Fruit Peel
PRP	Platelet-rich Plasma
PUFA	Poly unsaturated fatty acids
RKI	Robert Koch-Institut
RoB	Risk of Bias
ROM	Range of Motion
ROS	Reactive Oxygen Species
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SYSADOA	Symptomatic Slow Acting Drugs in Osteoarthritis
TNF	Tumor Nekrosefaktor
TUG	Time Up and Go test
UV	Ultraviolett
VAS	Visuelle Analogskala
WHOQOL-BREF	World Health Organization Quality of Life-bref
WOMAC	Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index
WKROA	Whole knee radiographic osteoarthritis

1. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, Möglichkeiten solider wissenschaftlich begründeter naturheilkundlicher Verfahren im Hinblick auf die Therapie der Arthrose herauszuarbeiten.

Unter Naturheilkunde wird die Anwendung von Naturheilmitteln, d.h. Hilfsmittel der natürlichen Umwelt wie Pflanzen, Wasser oder Mineralien mit speziellen Wirkungen, und Naturheilverfahren, d.h. die fachliche Handhabung und Anwendung der beschriebenen Naturheilmittel, verstanden.

Unter der Voraussetzung, dass Schulmedizin und Naturheilkunde als komplementäre Systeme wichtige Synergien erzielen können, wurden Verfahren ausgewertet, zu denen kontrollierte, klinische Studien existieren. Es wurden folgende Themenbereiche gewählt: Ernährung (Fettsäuren), Nahrungsergänzungsmittel (Hyaluronan, Chondroitinsulfat, Glucosamin, Vitamine C und E, Kollagenhydrolysate), Heilpflanzen (Ingwer, Avocado, Hagebutte, Grünlippmuschel, Passionsfrucht, Gelbwurz, Weihrauch, Weidenrinde, Beinwell und Mischungen von Pflanzen) Physikalische Therapien (Thermotherapie, Hydrotherapie, Ultraschall) und Bewegungstherapien.

Die Aussagekraft der bisherigen Studien ist uneinheitlich und zum Teil durch Fehlaussagen geprägt. Es fehlen einheitliche Kriterien zur Bewertung, wie z.B. Herkunft der Substanzen und Studiendesign. Insbesondere gibt es bisher keine ausreichende Zahl klinischer Studien zur Wirksamkeit naturheilkundlicher Verfahren bei Arthrose.

Im Einzelnen zeigen die Studien folgende Ergebnisse:

Die Ernährung der Arthrosepatienten hat Einfluss auf den Verlauf der Krankheit. Zur Untermauerung der Vermutung, dass die Fettsäurezusammensetzung dabei auch eine Rolle spielt, müssen weitere Studien folgen.

Aufgrund der geringen Nebenwirkungsrate können Hyaluronan (oral), Chondroitinsulfat und Glucosamin über einen Zeitraum von mehreren Wochen zur Schmerzreduktion bei Arthrosepatienten eingesetzt werden.

Um für die Vitamine E und C, Kollagenhydrolysat, Ingwer, Hagebutte, Passionsfrucht, Weidenrinde, Beinwell, Curcuma, Weihrauch, Grünlippmuschel und ASU einen Zusammenhang mit Wirksamkeiten bei Arthrose sehen zu können, müssen weitere klinische Studien durchgeführt werden. Dabei sollten Synergien, beispielsweise zwischen Fettsäuren und Vitaminen oder zwischen Chondroitinsulfat/Glucosamin und Vitaminen, aber auch zwischen den genannten Heilpflanzen beachtet werden.

Bei der Thermotherapie und der Hydrotherapie scheint der Erfolg von der angewendeten Methode und möglicherweise vom Ausmaß der Beschwerden abhängig zu sein.

Insgesamt zeigt die aktuelle Studienlage, dass Naturheilmittel für viele Patienten eine nebenwirkungsarme Behandlungsmethode zur Schmerzreduktion und besseren Beweglichkeit darstellen. Eine Kombination mit Bewegungs- und physikalischer Therapie scheint empfehlenswert. Insbesondere bei höheren Arthrosegraden, mittlerem BMI und höherem Alter scheinen die genannten Therapien günstig zu sein.

Um Fortschritte in weiteren Bereichen zu erzielen, ist es unbedingt notwendig, systematisch dokumentierte Überblicke über die Erfolge der Komplementärmedizin bzw. Naturheilkunde zu erstellen, die mit kontrollierten Studien eindeutig belegt werden können (Beuth 2007; Münstedt 2012).

2. Einleitung

2.1 Volkskrankheit Arthrose

2.1.1. Definition und Bedeutung

Nach dem zweiten Weltkrieg ist die Lebenserwartung in den Ländern der westlichen Welt deutlich angestiegen, zurückzuführen auf bessere und gleichmäßigere Ernährungsbedingungen und den Fortschritt medizinischer Versorgung. Heute 65-jährige Frauen haben im OECD-Durchschnitt etwa eine Lebenserwartung von 86 Jahren, Männer von etwa 82 Jahren (OECD 2017). Fachleute prognostizieren, dass ein erheblicher Teil medizinischer Forschung und Versorgung auf die Therapie spezieller Alterskrankheiten aufgewendet werden muss (Heisel 2010a).

Eine der häufigsten und sozialmedizinisch bedeutendsten Krankheiten, die überwiegend ab einem Alter über 50 Jahren auftreten, ist die Arthrose, eine fortschreitende Gelenkerkrankung infolge der Degeneration des Gelenkknorpels (Robert Koch-Institut 2013). Aufgrund der steigenden Lebenserwartung muss auch mit einem Anstieg der Prävalenz der Arthrose gerechnet werden.

In der Literatur finden sich zu dem Begriff Arthrose noch die Synonyme Arthrosis deformans und Osteoarthrose, um besonders die knöcherne Beteiligung zu betonen. Historisch wird in medizinischen Schriften des späten 19. Jahrhunderts der Begriff ‚arthritus deformans‘ verwendet, der später im anglo-amerikanischen Raum übernommen wurde, obwohl bereits bekannt war, dass es sich hier um Verschleißabläufe handelt. Erst Anfang des 20. Jahrhundert wurde der Begriff „Arthrose“ in Abgrenzung zur Arthritis geprägt (Mohr 2000). Im deutschen Sprachgebrauch wird mittlerweile streng zwischen entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen unterschieden (Freyschmidt 2014). In der neueren wissenschaftlichen Forschung hat sich der Begriff ‚Osteoarthrose‘ etabliert, womit eine Gruppe von Krankheiten umschrieben wird, die nicht nur durch den Abbau der Knorpelsubstanz gekennzeichnet ist, sondern Schädigung des Kollagenfasernetzes der Bänder, Muskulatur und schließlich den Knochen selbst betrifft (Imhof 2005).

2.1.2. Einteilung der Arthrose

Generell lässt sich Arthrose als Folge einer primären, nicht mehr reparablen Knorpelläsion unterschiedlicher Ursache definieren. Wenn die Ursache der Knorpelschädigung bekannt ist, spricht man von einer Sekundärarthrose, ansonsten von primärer oder idiopathischer Arthrose (Hackenbroch 2007).

Die Klassifikation erfolgt heute in erster Linie radiologisch über die Einteilung nach Kellgren-Lawrence oder klinisch nach Lequesne (Kellgren et al. 1957; Lequesne et al. 1987). Der Lequesne Score beurteilt Schmerzen, Gehstrecke und Alltagsaktivitäten (Lequesne et al. 1987). Klinische Stadieneinteilungen haben den Nachteil der geringen Spezifität, dies kann dazu führen, dass die Diagnose Arthrose zu oft gestellt wird.

<u>Kellgren-Lawrence Grad I:</u>	Subchondrale Sklerosierung gering, Gelenkspalt normal, keine Osteophyten
<u>Kellgren-Lawrence Grad II:</u>	Geringe Verschmälerung des Gelenkspaltes, beginnende Osteophytenbildung
<u>Kellgren-Lawrence Grad III:</u>	Ausgeprägte Bildung der Osteophyten, unregelmäßige Gelenkfläche
<u>Kellgren-Lawrence Grad IV:</u>	Ausgeprägte Verschmälerung des Gelenkspaltes bis zur vollständigen Deformierung der Gelenkfläche

2.1.3. Abgrenzung gegenüber Arthritis

In der Literatur wird davon ausgegangen, dass im Jahr 1925 erstmals begrifflich zwischen Arthritis im Sinne einer entzündlichen Gelenkerkrankung und Arthropathie oder Arthrose unterschieden wurde. Zu dieser Zeit wurde auch bereits zur Bekräftigung der Gelenkbeteiligung von Osteoarthrose gesprochen (Mohr 2000).

Wenn von Arthritis die Rede ist, ist überwiegend die Rheumatoide Arthritis bzw. Chronische Polyarthritis gemeint. Die Rheumatoide Arthritis entsteht primär durch lokale Infektionen außerhalb eines Gelenks. Sie ist eine chronische entzündliche Erkrankung, die vor allem die Synovialmembran der kleinen Gelenke betrifft und in erster Linie den Knorpel zerstört. Durch die Bildung einer inflammationsfördernden Schicht aus Makrophagen, Fibroblasten und Lymphozyten kommt es zur Gelenkzerstörung (Roessner et al. 2008). Synovialitis führt oft zu Arthritis, Tendovaginitis und Bursitis. Als charakteristisches Autoimmunphänomen findet man beispielsweise die Immunglobuline M, A und G als so genannte Rheumafaktoren im Blut des Patienten (Göser et al. 2007).

Die rheumatoide Arthritis hat eine Prävalenz von 0,5 bis 0,8 % der erwachsenen Bevölkerung. Dabei kann jedes Gelenk betroffen sein, in der Regel beginnen die Beschwerden jedoch symmetrisch in den Fingergelenken (Robert Koch-Institut 2010). Die Patienten berichten von Symptomen wie Schmerz, Bewegungs- und Funktionseinschränkung sowie Krepitus, Erguss

und Entzündung (Rolaufts et al. 2004). Neben der Zerstörung von Knorpel, Sehngewebe und Knochen und damit einhergehend starken Funktionseinschränkungen treten als Begleiterkrankungen Herz-Kreislauf-Defekte, Durchblutungsstörungen sowie Myositis bis hin zum völligen Verlust der Erwerbsfähigkeit auf (Robert Koch-Institut 2010).

Gemäß ihrer Ursache kann die nichtbakterielle Arthritis bei rheumatischen Erkrankungen von der postinfektiösen Arthritis z.B. bei Borreliose und von der Arthritis bei Stoffwechselerkrankungen z.B. Gicht unterschieden werden. Darüber hinaus gibt es weitere, seltenere Ursachen für eine Arthritis (Roessner et al. 2008). Bei der „aktivierten Arthrose“ kommt es infolge einer immunologischen Reaktion auf den mechanischen Abrieb bei Gelenken ebenfalls zu einer Gelenkentzündung. In der Abgrenzung ist die Arthritis eine akute entzündliche Erkrankung, bei der Arthrose handelt es sich um einen Verschleiß der Gelenke, der über das altersübliche Maß hinausgeht (Freyschmidt 2014).

2.1.4. Pathobiochemie des Knorpels

Die Hauptaufgaben des hyalinen Gelenkknorpels sind Unterstützung einer reibungsarmen Bewegungsfunktion, Sicherung des Gelenks gegenüber Zug- und Druckfestigkeit, Schockabsorption und Verteilung und Weiterleitung von Kompressions- und Scherkräften bei axialer Belastung. Um diese Aufgaben zu bewältigen, besteht der Gelenkknorpel aus Chondrozyten, Wasser (60-70 %), Proteoglykanen mit Glykosaminglykanen (8-15 %) und Kollagen Typ II-Fibrillen (15-22 %) (Mow et al. 2005). Knorpel ist in der Regel weder vaskularisiert noch innerviert und wird allein durch Diffusion über die Gelenkflüssigkeit versorgt, welche ein Produkt der Gelenkkapselzellen ist (Kurz 2004).

Kollagenfibrillen bilden ein Netzwerk und wirken primär formgebend und lastverteilend. Sie sind in drei Bereichen unterschiedlich angeordnet: in der Tangential- oder Oberflächenzone (tangential verlaufende Fibrillen parallel zur Oberfläche), der Übergangszone und der Radiär- oder tiefen Zone in Nähe zum subchondralen Knochen (zur Oberfläche senkrecht verlaufende Fibrillen). Einen vierten Bereich, Zone des mineralisierten Knorpels, stellt die Verankerung der Kollagenfibrillen im subchondralen Knochen dar. Dieser Bereich wird durch eine Grenzlinie (engl.: tide mark) von der Radiärzone deutlich abgegrenzt (Martinek 2003; Filler et al. 2010). In diesem dreidimensionalen Netzwerk sind Proteoglykane, Kondensationsprodukte aus Proteinen und Glykosaminoglykanen, eingelagert. Aggrecan ist dabei das vorherrschende Proteoglykan des Knorpels. Unter den Glykosaminoglykanen des Aggrecan sind Chondroitinsulfat und Keratansulfat. Proteoglykane bilden wiederum lange Ketten durch Verknüpfung mit Hyaluronan (Martinek 2003).

Der Wassergehalt des Knorpels ist die entscheidende Größe für seine biomechanischen Eigenschaften. Er setzt sich zusammen aus dem Anteil des an die Proteoglykane gebundenen Wassers und dem durch Osmose zugeführten Wasser (Luppa 2000). Der hohe Wassergehalt in der Knorpelmatrix kommt durch bindende Eigenschaften der Proteoglykane infolge von Sulfat- und Carboxylgruppen zustande (Luppa 2000; Fuchs 2004b).

Im gesunden Knorpel regulieren die Chondrozyten durch einen komplexen Mechanismus der Proteoglykansynthese den Druckausgleich bei wechselnder bzw. langanhaltender Belastung (Luppa 2000; Kurz 2004).

Bei Belastung gibt der Knorpel eingelagertes Wasser in den Gelenkspalt ab, welches bei Entlastung durch Osmose wieder aufgenommen wird. Wechselnde Belastung des Knorpels ist für dessen Erhalt unbedingt erforderlich, da die Druckänderungen einerseits die Diffusion von Sauerstoff und Nährstoffen in den Knorpel und die Entsorgung von Stoffwechselprodukten bewirken, parallel aber auch die Chondrozyten aktivieren und so für ständige Matrixerneuerung sorgen (Luppa 2000). Über die Proteoglykansynthese regulieren die Chondrozyten den Wassergehalt im Knorpel. Bei Mangelbelastung antworten die Chondrozyten mit einer Reduktion des Proteoglykangehalts, was dazu führt, dass der Knorpel wiederum Stoßkräfte nicht mehr optimal auffangen kann, er wird mechanisch weich (Luppa 2000; Kurz 2004).

In Folge des Aggrecanabbaus kann es zu Kollagenabbau kommen, und aufgrund der verringerten Festigkeit erhöht sich der Abrieb an der Knorpeloberfläche. Der weitere Pathomechanismus im Zuge der Arthrose ist ein multifaktorielles Geschehen (Filler et al. 2010). Eine mögliche Reparatur von Knorpelläsionen steht daher in unmittelbarem Zusammenhang mit der Bewegung und der Belastung des Gelenks (Steinwachs 2010).

2.1.5. Ätiologie und Pathogenese

Die derzeitigen Konzepte der Arthroseätiologie gehen davon aus, dass sehr unterschiedliche Faktoren (mechanische, systemische und unbekannte) Aufbau und Elastizität des hyalinen Knorpels, durch Aufhebung des Gleichgewichts zwischen Synthese und Abbau der Knorpelmatrix, schädigen können (Filler et al. 2010).

Die meisten Erkenntnisse gibt es über mechanische Faktoren der Arthroseätiologie (Hackenbroch 2007; Filler et al. 2010; Robert Koch-Institut 2013). Dabei scheinen die Grenzen der physiologischen mechanischen Belastbarkeit, die für den Erhalt des Gewebes sogar erforderlich ist, individuell unterschiedlich zu sein. Um die Grundlagen der mechanisch induzierten Destruktion zu verstehen, sind verschiedene Tiermodelle entwickelt worden (Kurz 2004). Sie basieren meist auf dem Prinzip, eine Instabilität im Gelenk zu schaffen, indem z.B. bei Katzen die Kreuzbänder durchtrennt oder die Menisken entfernt werden. Hierbei entsteht nach drei

bis vier Monaten zunächst ein hypertrophes Gewebe bestehend aus vermehrter extrazellulärer Matrix mit Wassereinlagerung (jedoch kein Kollagen) bei den Katzen. Das fehlende Kollagen bedingte den Verlust von Proteoglykanen. Demzufolge ist das Gewebe nicht mehr in der Lage, den für die Funktion wichtigen hydrostatischen Druck aufzubauen und verliert die Fähigkeit, Knochen und Gelenk vor mechanischer Last zu schützen. Es kommt zu einem Absterben der Chondrozyten, die postmitotisch sind und in der Regel nicht nachwachsen. Ein Fehlen der Chondrozyten führt wiederum zur mangelnden Synthese der extrazellulären Matrix. Nach zwei bis fünf Jahren konnte eine Knorpeldegeneration (Arthrose) festgestellt werden (Herzog et al. 2006).

Eine weitere wichtige Rolle in der Entstehung der Arthrose spielen die systemischen Faktoren genetischer, hormoneller oder enzymatischer Natur. Diese Faktoren führen zu einer Mangel-synthese von Bestandteilen der extrazellulären Matrix im Knorpel, dadurch entstehen bereits auch bei geringer Beanspruchung Knorpelschäden, die dann eine Sekundärarthrose einleiten. Solche Arthrosen zeichnen sich durch einen polyartikulären Befall, ein Auftreten im jungen Erwachsenenalter und eine familiäre Häufung aus (Hackenbroch 2007).

Auch der subchondrale Knochen reagiert auf Veränderungen in den Matrixeigenschaften des Knorpels. Es kommt zu einer subchondralen Sklerosierung und der Ausbildung von Osteophyten, die vermutlich aus akkumulierten Detritusbestandteilen entstehen, die sekundär verkalkt sind (Braun 2017).

Insgesamt sind die pathologischen-anatomischen Veränderungen verantwortlich für den progredienten Verlaufskarakter und die klinische Symptomatik, die durch Schmerz und Funktionsverlust gekennzeichnet ist (Hackenbroch 2007).

2.1.6. Epidemiologie

Aussagen zur Prävalenz der Arthrose sind nur als Abschätzung möglich. Zwar gibt es eine Reihe von Zahlenangaben in der Literatur, nach Analysen des Robert Koch-Instituts sind die Studien jedoch uneinheitlich und Beurteilung, Auswertung und Gegenüberstellung werden dadurch beeinträchtigt, dass die Ergebnisse aus unterschiedlichen Diagnosen gewonnen wurden (radiologisch, klinisch oder bei Befragungen durch Selbstangabe) (Robert Koch-Institut 2013). Nach einer Befragung des RKI (Robert Koch-Institut) in den Jahren 2014/15 lag die 12-Monatsprävalenz von Arthrose in Deutschland bei Erwachsenen ab 18 Jahren bei 17,9 %. Ab 65 Jahren sind 48,1 % der Frauen und 31,2 % der Männer betroffen. In allen Jahrgängen sind die Frauen signifikant häufiger betroffen (Fuchs et al. 2017). Im Jahr 2020 kam es zu insgesamt 425.736 stationäre Behandlungen, bei denen eine Arthrose die Hauptdiagnose darstellte (GBE 2020b). Im Jahr 2014 wurden in Deutschland ca. 219.325 Hüft- und 149.126 Knie-

Endoprothetik-Erst-Implantationen durchgeführt. Hinzu kommen noch ca. 35.000 bzw. 21.000 Wechseleingriffe und Revisionen (Bleß et al. 2016). Die Krankheitskosten; verursacht durch Arthrose; betragen 8,7 Milliarden Euro im Jahr 2015 (Robert Koch-Institut 2015).

2.1.7. Risikofaktoren

Zu den allgemeinen Risikofaktoren zählen Geschlecht (w>m), zunehmendes Alter, Übergewicht, Gelenküberbelastung durch berufsbedingte Körperhaltung und Sportarten mit einseitig starker Belastung, angeborene oder erworbene Gelenkfehlstellung, Gelenktraumata und frühere operative Eingriffe (Robert Koch-Institut 2015).

Neuere Untersuchungen haben bestätigt, dass vor allem Übergewicht (BMI = 25-29,9) und die stärkere Variante Adipositas (BMI > 29,9) als Folge der permanenten hohen Druckbelastung zu einem erhöhten Arthroserisiko des Knie- und Hüftgelenkes führen. Aber auch Adipozytine; wie z.B. Leptin, beeinflussen negativ die Chondrozytenfunktion. Dementsprechend kommt der Ernährung sowohl in der Primärprävention als auch in der adjuvanten Therapie ein wachsender Stellenwert zu (Holliday et al. 2011; Ströhle et al. 2010).

2.2 Lebensqualität mit Arthrose

2.2.1. Schmerz

Am Anfang kann die Diagnose einer Arthrose nicht immer klar gestellt werden, da erste Schmerzen in der Regel dezent und temporär auftreten. Im späteren Stadium gehören Gelenk- und Muskelschmerzen zu den typischen Symptomen (Pettersson et al. 2002). Die Gelenkschmerzen treten vor allem als Anlaufschmerzen, wenige Minuten nach einer längeren Ruhephase, und als Belastungsschmerzen auf. Der Schmerz verstärkt sich meist im Tagesverlauf und lässt bei körperlicher Ruhe nach. Charakteristisch ist auch eine Wetterfühligkeit mit Schmerzverstärkung bei Wetterumschlägen (Braun 2017).

Chronischer Schmerz ist symptomatisch für den Verlauf der Arthrose und führt zwangsläufig zu einer eingeschränkten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Geissner 1988; Imhof 2005; Schumacher et al. 2002). Dies bestätigte die umfangreiche Analyse von Cook et al. (2007) mit 37.000 Teilnehmern, davon 6.172 Arthrosepatienten. Auch Veränderungen an Bändern und Muskeln, Schwellungen und Gelenkergüsse als Zeichen einer aktivierten Arthrose führen infolge des Wechsels von schmerzarmen und schmerzintensiven Phasen zu einer besonderen Problematik in der Lebensführung (Imhof 2005; Cook et al. 2007).

2.2.2. Beeinträchtigung und Alltagsauswirkungen

Die Beschwerden bei Arthrose entwickeln sich über Jahre langsam progredient. Im fortschreitenden Verlauf kommt es oftmals zu zunehmender Bewegungseinschränkung bis hin zur Achsenfehlstellung und Gelenkinstabilität (Braun 2017). So ist die Gonarthrose eine der häufigsten Ursachen für Arbeitsunfähigkeit und Frühverrentung (Robert Koch-Institut 2013, Felson 2004).

Patienten mit Arthrose neigen dazu, körperliche und soziale Aktivitäten zu meiden. Aus Angst die Schmerzen zu verschlimmern, schränken sie ihre Bewegung weiter ein. Wie in den Kapiteln zuvor dargelegt, schwächt mangelnde Bewegung den Knorpel noch weiter, verändert Muskeln, Gelenke und Bänder und führt zu Progression der Erkrankung (Luppa 2000, Filler et al. 2010).

Verlust von Lebensfreude, Empfindungen wie Stress, Angst und Depressionen durch den Rückzug aus dem gesellschaftlichen Leben, können die Schmerzverarbeitung negativ beeinflussen und damit die Schmerzen verstärken. Die soziale Isolierung wird zusätzlich verstärkt, wenn der Patient schmerzbedingt sein Arbeitsleben aufgeben muss. Das Ergebnis ist eine Abwärtsspirale aus Angst und Schmerzverstärkung (Basler et al. 1997).

Eine medikamentöse Therapie der auslösenden Faktoren ist bis heute nicht möglich. Die pharmakologische Therapie hat bisher lediglich in Bezug auf die Schmerzlinderung Erfolg (Orth et al. 2016). Daher ist es wichtig, das Fortschreiten des Krankheitsprozesses zu unterbinden. Es ist demzufolge notwendig, den Erfolg bisher vorhandener Therapiemöglichkeiten auf ihre Effektivität hin wissenschaftlich zu überprüfen.

2.2.3. Messinstrumente der Lebensqualität

Zur Messung der Lebensqualität werden bevorzugt der Short-Form-36 Health Survey (SF-36) und der WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index) eingesetzt.

Der **Short-Form-36 Health Survey (SF-36)** ist ein aus der Medical Outcome Study entwickeltes Standardinstrument zur krankheitsübergreifenden Registrierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, dessen Internationale Verwendung zunimmt (Bullinger et al. 1995; Tarlov et al. 1989). Er umfasst 36 Fragen, die acht Dimensionen von Gesundheit darstellen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeiner Gesundheitszustand, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden (Ellert et al. 2004).

Den **WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index)** haben Forscher in Kanada 1982 entwickelt (Bellamy et al. 1988). Er dient als Messinstrument für die Evaluation der Symptome und der physikalischen Funktionseinschränkung im Alltag bei Gon-

und Coxarthrose. Er umfasst 24 Fragen, die in drei Subskalen (Schmerz, Steifigkeit und Physische Funktion) eingeteilt sind. WOMAC findet Verwendung in vielen klinischen Studien und ist mittlerweile in 65 Sprachen verfügbar (Stucki et al. 1996).

Ein weiteres Messinstrument ist die **visuelle Analogskala (VAS)**. Eine 10 cm lange Skala zur Darstellung vor allem subjektiver Empfindungen. Der Anfang wird mit „kein Schmerz“ betitelt, das Ende mit „stärkster vorstellbarer Schmerz“. Der Patient kann auf der Skala angeben, wo seine Schmerzintensität gerade liegt (Schomacher 2008; Yeung et al. 2019).

Ein spezielles für Gon- und Coxarthrosepatienten entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität ist der **OAKHQOL Fragebogen (OsteoArthritis Knee and Hip Quality Of Life)**. Er besteht aus 43 Fragen und berücksichtigt zum Beispiel auch Informationen über das soziale Leben der Patienten, Schlaf, Nebenwirkungen von Behandlungen, Zukunftsaussichten, Nutzung öffentlicher Verkehrsmittel, Steifigkeit beim Positionswechsel und Sexualität (Rat et al. 2005).

2.3 Therapie der Arthrose: Heilung und Linderung

2.3.1. Möglichkeit der Schulmedizin

Die konventionelle Therapie der Arthrose lässt sich in verschiedene Bereiche einteilen: Medikamentös, physiotherapeutisch, physikalisch (z.B. Kryo-, Elektro-, Hydrotherapie) und operativ (Heisel 2010c; Braun 2017; Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie 2019).

Die **medikamentöse Therapie** ist symptomatisch und zielt vor allem auf die Schmerzlinderung ab, wobei die medikamentös-analgetische Therapie nach dem 1986 entwickelten WHO-Stufenschema erfolgen sollte. Metamizol, Paracetamol (nicht-opioid) und Tramadol (opioid) bei sehr starken Schmerzen sind hier Beispiele für bewährte Mittel (Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie 2019). Die einfache Handhabung durch orale Gabe und gleichzeitig gute Wirksamkeit unterstreichen ihre große praktische Bedeutung. Eine weitere wichtige Gruppe stellen die nichtsteroidalen Antiphlogistika/Antirheumatika (NSAR) wie z.B. Ibuprofen und Diclofenac und die Coxibe (selektive COX-2-Hemmer) wie Celecoxib dar. NSAR und Coxibe wirken analgetisch und antiphlogistisch. Als Nebenwirkungen werden ein gastrointestinales Blutungsrisiko durch einen Magenerkrankung sowie Hepatopathien, Nephropathien und Blutgerinnungsstörungen beschrieben (Kneitz et al. 2006; Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie 2019).

Ohne Einfluss auf die Prostaglandinsynthese und deshalb ohne damit verbundene Risiken sind die SYSADOA (symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis). Hierzu gehören Hyaluronan und D-Glucosamin. Das im Gelenk vorhandene Hyaluronan soll gemäß einiger Studien nach intraartikulärer Injektion entzündungshemmend und viskositätsverbessernd wirken. Von D-Glucosamin wird beschrieben, dass es die Proteoglykansynthese in der Knorpelmatrix steigert, katabole Mechanismen und proinflammatorische Faktoren hemmt (Hackenbroch 2007; Heisel 2010b). Dies zu überprüfen, ist Teil dieser Arbeit.

Bei einer aktivierten Arthrose wird zum Teil auch die intraartikuläre Injektion von Glukokortikoiden, Derivaten des Cortisols, empfohlen, allerdings wird der Ansatz in der Fachliteratur kontrovers diskutiert (Heisel 2010b). Glukokortikoide wirken der Gefäßerweiterung entgegen, hemmen Entzündungsmediatoren wie Prostaglandine und Leukotriene (antiinflammatorische Wirkung), vermindern die Permeabilität der Kapillaren und der Synovialmembran (Braun 2017).

Auch für **physiotherapeutische Therapieverfahren** gilt, dass sich der Krankheitsprozess der Arthrose nicht aufhalten lässt. Dennoch zählt Gonarthrose mit zu den Hauptindikationen für die Verordnung physiotherapeutischer Maßnahmen (Waltersbacher 2018). Mehrere Studien konnten feststellen, dass durch erhöhte körperliche Aktivität der Gelenkschmerz, die Bewegungseinschränkung und die Leistungsfähigkeit verbessert werden konnten (Kroll 2010). Zur Physiotherapie werden von Physiotherapeuten auch alle Maßnahmen der Bewegungstherapie und der **physikalischen Therapie** gezählt, Ärzte unterteilen die Maßnahmen dagegen manchmal. Eine einheitliche verbindliche Definition ist bisher nicht vorhanden.

Ein stufenförmiger Behandlungsaufbau der Bewegungstherapie zielt darauf ab, die körperliche Belastungsfähigkeit zu erhöhen und die normalen Gelenkfunktionen weitmöglichst wiederherzustellen bzw. zu erhalten. Durch die Physiotherapie können beispielsweise bei Coxarthrose Schmerzen, Beweglichkeit und Muskelaufbau sowie Gang-, Haltungs- und Koordinationsstörungen verbessert werden (Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie 2019). Thermo-therapie in Form von Wärme-/Kältetherapie, elektrophysikalische Verfahren, Balneotherapie und Ergotherapie kommen zur Schmerzreduktion und Stärkung der Beweglichkeit zur Anwendung (Bork et al. 2020).

Die Bandbreite **operativer Behandlungsmöglichkeiten** ist außerordentlich groß und hängt vom betroffenen Gelenk ab. Das Spektrum reicht von arthroskopischen Korrekturosteomien (gelenkerhaltende Operation) bis zum endoprothetischen Gelenkersatz (Hackenbroch 2007). Eine operative Therapie inklusive Gelenkersatz ist indiziert, wenn der chronische Gelenkschmerz durch eine konservative Therapie nicht mehr beherrschbar ist (Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie 2019). Die Arthrose inklusive Achsfehlstellungen, Knochenverlust und Bandinstabilitäten müssen klinisch und radiologisch abgeklärt werden

(Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie 2018). Für die Entscheidung zwischen den zuvor genannten konservativen Therapiemöglichkeiten und der operativen Therapie existieren keine Regeln, da die Erfolgsaussichten der Therapien von verschiedenen Gesichtspunkten abhängig sind. Hier sind Ausmaß der arthrotischen Schädigung der Gelenkfläche, Schmerzen und Funktionseinschränkungen nur einige Faktoren der Beeinflussung (Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie 2018).

Die Auswahl der OP, der Instrumente und Implantate unterliegt verschiedenen Faktoren und muss auf den konkreten Befund abgestimmt und mit dem Patienten besprochen werden. Die präoperative Planung ist mit entscheidend für den Erfolg der OP sowie der Minimalisierung von Komplikationen und Risiken. Da es sich oft um ältere mit Komorbiditäten belastete Menschen handelt, sollten vor der OP eine ausführliche Anamnese sowie die Laboruntersuchung des Blutes stattfinden. Die operative Therapie der Arthrose steht in der Behandlungskette an letzter Stelle, da (post-)operative Risiken und Komplikationen grundsätzlich möglich sind (Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie 2018).

2.3.2. Ziele der Behandlung

Eine kausale Therapie der primären Arthrose gibt es nicht, da ein einmal entstandener Knorpelverlust irreversibel ist (Märker-Hermann 2019). Bei der sekundären Arthrose orientiert sich die Therapie nach der eigentlichen Ursache. Wenn möglich, werden z.B. Fehlstellungen operativ korrigiert (Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie 2018; Märker-Hermann 2019).

Das Ziel der Therapie muss jeweils individuell festgelegt werden; unter Betrachtung der individuellen Anamnese und auslösenden Faktoren sowie unter Einbeziehung der Lebensumstände, des Alters und der Wünsche des Patienten. Beschwerdefreiheit gilt hier generell als oberstes Ziel aller Therapien. Daher stehen am Anfang der Therapie Schmerzlinderung und Gelenkfunktionalität im Vordergrund. Neben der Verlangsamung des fortschreitenden degenerativen Prozesses soll die Gelenkfunktionalität nicht nur aufrechterhalten, sondern wenn möglich, auch verbessert werden (Heisel 2010c).

2.4 Zielsetzung

Arthrose ist eine fortschreitende, degenerative Erkrankung, die weite Bevölkerungsteile erfasst und zahlenmäßig ansteigt. Da die Prävalenz der Arthrose ab dem 50. Lebensjahr stark ansteigt und bei 70-jährigen Frauen bereits über 50 % liegt (Robert Koch-Institut 2013), ist die

Relevanz dieser Erkrankung gerade vor dem Hintergrund des demografischen Wandels bedeutungsvoll. Es existiert eine unüberschaubare Masse an pseudo- und unwissenschaftlichen Veröffentlichungen zum Thema Naturheilkunde und zur Anwendung naturheilkundlicher Verfahren bei Arthrose. Eine Abgrenzung zu Esoterik ist oft nicht mehr möglich. Allerdings wird naturheilkundliches Wissen seit Jahrtausenden erfolgreich angewandt. Viele naturheilkundliche Methoden sind auch in der modernen Medizin Bestandteil medizinischer Versorgung, rehabilitativer Maßnahmen und komplementärmedizinischer Verfahren.

Das Hauptanliegen und damit das Ziel dieser Arbeit bestehen somit darin, die Möglichkeiten solider wissenschaftlich begründeter naturheilkundlicher Verfahren im Hinblick auf die Therapie der Arthrose aufzuzeigen, um jenen Patienten eine Alternative zu bieten, die eine Schmerzmedikation nicht anwenden möchten oder aufgrund von Komorbiditäten nicht anwenden dürfen. Zu diesem Zweck wurde eine Literaturrecherche zu den naturheilkundlichen Verfahren durchgeführt, die in den letzten 40 Jahren zur Therapie der Arthrose angewandt wurden. Es wurden die Themen Ernährung, Nahrungsergänzungsmittel, Heilpflanzen, Physikalische Verfahren und Bewegungstherapie betrachtet und einer Bewertung unterzogen, um herauszuarbeiten, welche wissenschaftlich begründeten Möglichkeiten es derzeit in der Naturheilkunde gibt und welche Anwendungen nach derzeitigem Stand der Kenntnis keine Erfolge zur Therapie der Arthrose zeigen konnten.

2.5 Naturheilkunde und naturheilkundliche Verfahren

2.5.1. Prägung der Begriffe in Deutschland

Die Begriffe „Naturheilverfahren“ und „Naturheilkunde“ wurden zwischen dem 18. und 19. Jahrhundert in Deutschland geprägt. Besonders wurden sie von Lorenz Gleich (1798-1865), einem Militärarzt aus Bayern ausgearbeitet und in seinen ‚Physiatischen Schriften‘ von 1860 beschrieben (Gleich 1860; Wolf-Braun 2010). Er unterteilte die Naturheilkunde in drei verschiedene Gebiete: Naturinstinktlehre, Naturdiätetik und Naturheilverfahren. Naturinstinktlehre beschreibt das natürliche Verlangen des menschlichen Körpers nach Gesundheit, Naturdiätetik die dem Naturinstinkt gemäße Lebenshaltung. Das dritte Gebiet, Naturheilverfahren, zeichnet sich durch das Behandeln von Krankheiten allein mit natürlichen Maßnahmen, ohne Medikamente und Aderlass, aus (Gleich 1860; Wolf-Braun 2010).

2.5.2. Aktuelles Verständnis von Naturheilkunde

In der heutigen Zeit setzt sich der Begriff Naturheilkunde aus der Anwendung von **Naturheilmitteln** und **Naturheilverfahren** zusammen (Volger et al. 2017).

Zu den **Naturheilmitteln** zählen ausschließlich Hilfsmittel der natürlichen Umwelt wie Pflanzen, Wässer oder Mineralien mit speziellen Wirkungen, die zu therapeutischen Zwecken eingesetzt werden können. Auch medikamentöse Aufbereitungen von Heilpflanzen wie Kräutersalben, Zubereitungen wie Quarkauflagen oder die physikalische Aufbereitung von Erden, wie z.B. bei der Anwendung von Moorbädern haben lange Tradition und werden miteingeschlossen (Gutenbrunner et al. 2007; Bühring et al. 2010).

Der Begriff **Naturheilverfahren** beschreibt die fachliche Handhabung und Anwendung von Naturheilmitteln. Dazu zählen externe Anwendungen, Inhalation, intravenöse oder andere Injektionsformen, Spülung von Körperhöhlen sowie die perorale Gabe. Traditionelle Naturheilverfahren in Form von Ernährungstherapien, wie Kuren und Diäten, sind beispielsweise schon aus indianischen Heilverfahren und aus der Altertumforschung bekannt. Desweiteren zählen auch Bewegungstherapien sowie Hydro- und Thermotherapien zu den Naturheilverfahren (Bühring et al. 2010). Um die Zusammenhänge und die Durchdringung des menschlichen Lebens von naturheilkundlichem Wissen zu verstehen, wird im Folgenden ein kurzer historischer Überblick gegeben.

2.6 Naturheilkunde: ein historischer Abriss

2.6.1. Naturheilkundliches Wissen und Medizin

Solange der Mensch existiert, hat er sich mit Möglichkeiten befasst, Wunden zu heilen, Fieber zu senken und Schmerzen zu lindern. Naturheilkundliches Wissen und naturheilkundliche Anwendungen stellen die Basis dar, aus der sich die moderne Medizin entwickeln konnte (Strik 1987). Naturheilmittel und -verfahren sind bis in die frühesten Anfänge der Menschheit dokumentiert und leisteten die medizinische Versorgung, die vor dem Hintergrund der regionalen Gegebenheiten möglich war. In allen frühen Kulturen gab es sogenannte Heilkundige oder Schamanen, die sich spezielle Kenntnisse in Natur und Umgebungsbedingungen erworben hatten und dies häufig auch mit religiösen Aspekten verbanden. Bis zur gezielten industriellen Herstellung von Medikamenten zu Beginn des 20. Jahrhunderts beruhten alle Pharmaka und therapeutischen Anwendungen auf natürlichen Grundlagen wie Pflanzen, Wasser, Erde und Strahlung (Wärme, Licht), um Krankheiten vorzubeugen, zu lindern oder sogar zu heilen. Es gibt eine Fülle von Publikationen zu historischen traditionellen Therapien einzelner Länder, die, wie beispielsweise in Amerika (indianische Tradition) oder China, umfangreiche Rezepturen und Anwendungen hervorgebracht haben. Chen et al. (2019) fanden für ihr Review allein 26.917 Artikel zu traditionellen chinesischen Anwendungen oder Rezepten. Insbesondere die Verwendung von Pflanzen und Pflanzenextrakten hat eine Jahrtausende alte Tradition, auf

deren Kenntnis und Analyse der wirkenden Inhaltsstoffe die meisten der heute industriell hergestellten chemischen Therapeutika beruhen (Fuhrmann 1999).

In den meisten Publikationen wird der Anfang der naturheilkundlichen Medizin in der hippokratischen Medizin (462 - 377 vor Chr.) gesehen, wobei auch Hippokrates sein Wissen aus traditionellen Überlieferungen zog (Madaus 2021; Wolf-Braun 2010). Chinesische, ägyptische oder nordamerikanische Heiltraditionen reichen Jahrtausende weiter zurück, sind allerdings im christlichen Europa nicht populär geworden. In der hippokratischen Medizin spielte die Selbstheilungstendenz des Organismus bereits eine bedeutende Rolle und ist unter dem Begriff „Physis“ (griechisch: Natur, natürliche Beschaffenheit, Konstitution) ein wichtiger Bestandteil der Naturheilkunde. Sieht man Physis als eine Heilkraft an, so führt dies zur grundlegenden naturheilkundlichen Ansicht, dass ärztliche Tätigkeiten die Selbstheilungskräfte des Körpers fördern, unterstützen und ergänzen sollten und in diesem Sinn Mittel und Verfahren eingesetzt werden sollen (Wolf-Braun 2010).

Naturheilkundliches Wissen war bis ins 19. Jahrhundert für das gesamte Volk erforderlich. Zwar gab es den Berufsstand der Ärzte: auf der einen Seite Wundärzte und Chirurgen (Handwerker), auf der anderen Seite so genannte gelehrte Ärzte (Studierte), die allerdings am Krankenbett kaum Bedeutung hatten (Huerkamp 1985; Hach et al. 2007). Doch wurde ein Arzt nur in seltenen Fällen ins Haus gerufen, da sich die Menschen die Kosten gar nicht leisten konnten. Ärzte praktizierten außer im militärischen Dienst überwiegend in Städten im Dienst reicher Bürger, sowie an Fürstenhöfen und in Badeorten (Huerkamp 1985). Erst mit naturwissenschaftlichen Erfindungen wie dem Mikroskop, und durch politischen Nachdruck hinsichtlich der Gesunderhaltung des Volkes, entwickelte sich ein Bedarf an Ärzten und medizinischer Ausbildung und damit schließlich auch der Zugang der Bevölkerung zu medizinischer Versorgung (Hach et al. 2007). Da ein Überblick über die weltweit unterschiedlichen Traditionen zu Naturheilverfahren hier zu weit führen würde, wird im Folgenden die Entwicklung der Naturheilkunde in Deutschland vorgestellt, welche ebenfalls eine lange Tradition hat.

2.6.2. Naturheilkunde in Deutschland

Im deutschsprachigen Raum gibt es aus der Zeit der germanischen Besiedlung kaum schriftliche Zeugnisse zu Heilverfahren und medizinischen Anwendungen, aber seit dem frühen Mittelalter eine Reihe von Sammlungen an Rezepten und medizinischen Anwendungen (Madaus 2021; Huerkamp 1985). Ursprünglich auf dem Erfahrungsschatz der Frauen beruhend, der sich durch ständige Überlieferung und Erfahrung erweiterte, entwickelte sich insbesondere in

den Klöstern ein großes Wissen um Naturheilkunde, speziell um Pflanzenkunde: die sogenannte Klostermedizin (Jänicke et al. 2006). Eine der bekanntesten Sammlungen ist die Sammlung der Hildegard von Bingen (1098 - 1179), die für ihre Heilpflanzenlehre berühmt wurde (Madaus 2021; Jänicke et al. 2006). Im Zusammenhang mit naturwissenschaftlicher Forschung und dem Interesse an Natur und Natürlichkeit im Zeitalter der Renaissance wurden im 15. Jahrhundert die hippokratischen Schriften wiederentdeckt und bildeten bald die Grundlage medizinischen Handelns (Bauer 2003). Parallel trugen die geistigen Strömungen des Humanismus und die zunehmende Beschäftigung der gelehrten Ärzte mit der menschlichen Anatomie einerseits, Seuchen und schlechte Lebensbedingungen der Bevölkerung und daraus folgend revolutionäre politische Ideen andererseits dazu bei, sich auf Mittel aus der Natur und auf die Stärkung der Gesundheit mit natürlichen Möglichkeiten zu besinnen (Uehlecke 2003). In der deutschen Literatur werden Naturheilverfahren oft den Fünf Säulen von Kneipp zugeordnet (Bühning 2010; Beck 2001). Sebastian Kneipp (1821-1897), Pfarrer und Naturheilkundler, betrachtete die Elemente Wasser, Pflanzen, Bewegung, Ernährung und Balance zusammen mit dem Menschen als ausgewogene Einheit. Mit steigender Bekanntheit seines Ansatzes wurde er an seinem Wohnort mit Patienten überlaufen (Baumgarten 2021).

Die von Kneipp ausgehende Bewegung zeichnete sich dadurch aus, dass sie sich nicht an den Kämpfen gegen die universitäre Medizin beteiligte, wie viele andere Vereine der Naturheilkunde in der damaligen Zeit, sondern die Zusammenarbeit mit Ärzten suchte. Dies führte zur Bildung des Internationalen Vereins der Kneipp'schen Ärzten im Jahre 1894 (Kneipp 2016).

Geschichtlich betrachtet, liegen die Ursprünge der Naturheilbewegung und der Ansichten von Kneipp primär in der Wasserheilkunde (Hydrotherapie) (Heyll 2006). Wasser war, so lässt es sich historisch zurückverfolgen, das wesentliche Heilmittel bereits im Mittelalter. Dies ist zurückzuführen auf den hygienischen Aspekt in Zeiten von Seuchen und hoher Sterblichkeit durch unhygienische Lebensverhältnisse. Bereits im 16. Jahrhundert sind Bäder zur Selbstheilung modern (Hähner-Rombach 2006). Im 17. Jahrhundert empfahlen Wissenschaftler in England, Frankreich und Deutschland das Abhärten mit kaltem Wasser, insbesondere das Baden und die Einrichtung von Bädern (Uehlecke 2003). Einige Ärzte in England und Deutschland gebrauchten bereits den Begriff ‚Medicina naturalis‘ (Uehlecke 2003).

In Deutschland propagierten die so genannten Wasserdoktoren, der Arzt Johann Sigmund Hahn (1664 - 1742) und seine Söhne, verschiedene Anwendungen von Wasser als Form der Selbsthilfe zu Hause (Uehlecke 2003).

Die weitere Entwicklung der modernen Naturheilkunde ist durch eine Kooperation von so genannten Laienheilern und Ärzten geprägt. Bereits 1826 gründete Vinzenz Prießnitz (1799 -

1851) eine Kaltwasserheilstätte in Schlesien, die 1837 als Kurbetrieb offiziell anerkannt wurde. Seine dortigen Anwendungen beruhten auf Selbstversuchen, Beobachtungen in der Tierwelt und Gespräche mit anderen Heilern (Wolf-Braun 2010). Er verwendete erstmals den Begriff Naturheilverfahren und charakterisierte damit eine Behandlungsweise aus Bewegung und Ernährung sowie Luft-, Bäder- und Wassertherapien. Johannes Schroth (1798 - 1856) setzte auf den Aspekt der Selbstheilungskräfte, die es zu unterstützen galt, auch in dem Sinn, dass der Mensch diese Mittel selbst anwenden konnte, ohne ein Kurbad besuchen zu müssen. Seine Schroth-Kur war eine Kombinationstherapie aus Wasserumschlägen und Diäten (Häher-Rombach 2006). Diese Empfehlungen halfen auch Sebastian Kneipp in der Zeit seines Theologiestudiums eine Lungenentzündung zu überstehen und waren Ausgangspunkt seiner Thesen (Wolf-Braun 2010).

Bis dahin war die Naturheilkunde in ihrer Anwendung zweigeteilt: auf der einen Seite das Wissen und die Erfahrung der Landbevölkerung, welches insbesondere von der christlichen Kirche zu weiten Teilen mit Heidentum und Hexerei gleichgesetzt wurde, und auf der anderen Seite die Anwendung von Naturheilverfahren durch Ärzte für den wohlhabenden Bürger. Dies änderte sich im ausgehenden 19. Jahrhundert: Das Prinzip der Natürlichkeit und damit der naturheilkundlichen Anwendungen erlangte den Höhepunkt seiner Popularität. Kriege, Hungersnöte und Arbeitsnot hatten zu katastrophalen Zuständen in den Massenunterkünften der Städte geführt. Prävention von Krankheiten, Hygiene und Stärkung der Organismus waren oberste Ziele einer neuen Gesundheitspolitik in England, Frankreich und Deutschland sowie in Nordamerika. Die Entdeckungen Robert Kochs, Rudolf Virchows und Emil von Behrings zu Krankheitserregern trugen zu einem neuen Verständnis von Naturheilkunde im Sinne einer Erziehung der Öffentlichkeit zu einem höheren Gesundheitsbewusstsein bei, die sich auf die Bereiche Wohnen, Wasserversorgung, Lebensgewohnheiten (z.B. Badeverhältnisse) und Ernährung erstreckte. Erst dadurch wurden die wissenschaftlichen Erkenntnisse der Naturheilkunde auch der breiten Bevölkerung zugänglich gemacht (Baader 2005; Wolf-Braun 2010).

Ab 1923 wurde Naturheilkunde Bestandteil der universitären Lehre, 1929 wurde die erste Zeitschrift herausgegeben (Münstedt 2012). Ab den späten 20er-Jahren des 20. Jahrhunderts wurde das Prinzip der Natur und der Heilkraft der Natur allerdings durch die Politik der Nationalsozialisten für Rassenauslese und Massenvernichtungen missbraucht (Baader 2005; Wolf-Braun 2010). Nach Ende des 2. Weltkriegs stand daher lange Zeit alles, was mit Erstarkung durch natürliche Kräfte in Zusammenhang zu bringen war, in äußerst negativem Licht. Der nationalsozialistische Wahn, der Vererbungslehre, Krankheitsgeschehen und Volksgesundheit für radikalen Rassismus ausnutzte, warf noch bis in die 60er-Jahre Schatten auf das deutsche Gesundheitswesen (Wolf-Braun 2010).

Die raschen Fortschritte in der Chemie in den 50er- und 60er-Jahren sorgten dafür, dass medizinische Hilfe durch synthetische neue Pharmaka erfolgte und gewünscht war. Die Entwicklung erfolgreicher Therapeutika und sicherer Geräte für Diagnose und Therapie bestätigten die Sinnhaftigkeit der modernen Medizin. Ab den 60er- und 70er-Jahren, entwickelte sich bedingt durch Enttäuschungen über den Missbrauch moderner Mittel zu Krieg und Umweltzerstörung, eine erneute Bewegung in Richtung der Anwendung natürlicher Mittel und Verfahren in der Medizin (Wolf-Braun 2010).

2.7 Naturheilkunde als Alternativmedizin

2.7.1. Alternativ oder komplementär?

Die Wörter Alternativmedizin und Komplementärmedizin werden oft als Synonym verwendet. Auch die Weltgesundheitsorganisation liefert hierzu eine gemeinsame Definition:

„The term complementary and alternative medicine is used in some countries to refer to a broad set of health care practices that are not part of the country’s own tradition and are not integrated into the dominant health care system” (Bodeker et al. 2005).

Dennoch zeichnet sich immer mehr die unterschiedliche Benutzung dieser Begriffe ab. Alternativmedizin beschreibt eher die Gegenseite zur wissenschaftlichen Medizin, Komplementärmedizin dagegen Ansätze, mit denen die Schulmedizin ergänzt werden soll (Glöckler et al. 2011).

2.7.2. Abgrenzung der Naturheilkunde

Naturheilverfahren von der Paramedizin abzugrenzen ist heute besonders wichtig. Viele Naturheilverfahren, wie z. B. die zuvor genannten Kneipp’schen Anwendungen, sind in den medizinischen Behandlungsalltag intergeriert, da ihre Wirksamkeit mehrfach bewiesen ist (Beck 2001; Gutenbrunner et al. 2007; Melchart et al. 2008; Hermanns et al. 2015). Ein gutes Beispiel hierfür ist die Rehabilitationsmedizin. In diesem Bereich wurden inzwischen viele Naturheilverfahren von Kostenträgern anerkannt (Beck 2001; Bühring et al. 2010; Hermanns et al. 2015). Dem steht die Paramedizin gegenüber, womit Medizinrichtungen (z.B. astrologische Medizin, Reiki oder Esoterik) gemeint sind, denen der Wirksamkeitsnachweis fehlt und die als alleinige Grundlage nur eine Behauptung haben, ohne diese beweisen zu können (Beck 2001). Dabei wird häufig die Unwissenheit der Menschen ausgenutzt, um aus der gesundheitlich verzweifelten Lage von Patienten Profit zu ziehen. Durch ansprechend aufbereitete Publikationen oder Verbreitung im Internet wird versucht, die Möglichkeit von Heilung zu vermitteln und Patienten

damit zu blenden. Dennoch lassen sich immer noch viele Menschen auf diese Behandlungsweisen ein, deren Erfolge, wenn überhaupt, sich auf Einzelfälle beschränken. Dies gilt im Besonderen auch für die Homöopathie. Dabei können diese unkonventionellen Anwendungen sogar den Patienten in Lebensgefahr bringen, wenn sie ihn von einer eventuell wirksamen evidenzbasierten Therapie abhalten (Berger et al.1989; Hübner 2011).

2.7.3. Akzeptanz naturheilkundlicher Therapien

Das deutsche Gesundheitssystem wird primär von der naturwissenschaftlich geprägten universitären Schulmedizin beherrscht. Dabei zeichnen sich seit längerer Zeit Trends zu Heilverfahren ab, die unter Begriffen wie Naturheilverfahren, Alternativmedizin oder Komplementärmedizin bekannt sind (Münstedt 2012; Hübner 2011). In einer bevölkerungsrepräsentativen Umfrage 2010 (1.882 Personen ab 16 Jahren) zu Naturheilmitteln, ermittelte das Institut für Demoskopie Allensbach, dass 70 % der erwachsenen Bevölkerung schon einmal Naturheilmittel verwendet haben (Institut für Demoskopie Allensbach 2010). Seit den siebziger Jahren ist vor allem auf Grund der Ökologie- und Alternativbewegung in Deutschland wieder ein deutlich gestiegenes Interesse an „natürlichen“ Heilmethoden zu verzeichnen (Wolf-Braun 2010). Schließlich wurden im Jahr 1988 durch die Aufnahme der Fächer Naturheilverfahren und Homöopathie in die Approbationsordnung für Ärzte, Anzeichen für die Akzeptanz naturheilkundlicher Therapien sichtbar. Im Jahr 1992 wurde das Fachgebiet „Naturheilkunde“ zum Pflichtfach im Medizinstudium. Bei der Änderung der Approbationsordnung im Jahr 2002 blieben Naturheilverfahren als obligatorisches Fach enthalten (Albrecht 2013). In den letzten 20 Jahren zeichnet sich die Tendenz ab, die moderne Medizin der synthetisch hergestellten Medikamente und Apparate für Diagnose und Therapie mit traditionell etablierter und durch wissenschaftliche Nachweise gesicherter Naturheilkunde zu kombinieren. Im Jahr 2020 waren bei der Bundesärztekammer 16.115 Ärzte mit einer Zusatzweiterbildung im Fachbereich Naturheilkunde registriert (GBE 2020a). Daraus kann der Eindruck entstehen, dass diese Therapien mittlerweile einen festen Platz im medizinischen System haben und zum Teil schon zur konventionellen Medizin gehören.

2002 wurde das Pflichtfach Homöopathie wieder aus der ärztlichen Approbationsordnung (ÄAppO 2002) gestrichen, da homöopathischen Mitteln der naturwissenschaftliche Nachweis fehlt, und sie im Gegenteil mit falschen Annahmen begründet werden (Hübner 2011). Es ist daher auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit wichtig, die Abgrenzung der Naturheilkunde zur Paramedizin deutlich zu machen.

Mit der Gesundheitsreform 2004 wurde die Bezahlung von Naturheilmitteln durch die gesetzliche Krankenversicherung stark beschränkt (Albrecht 2013; GKV-Modernisierungsgesetz

2003). Eine umfangreiche Akzeptanz der Komplementärmedizin im akademischen System ist bis heute nicht zu erkennen, denn die meisten Forschungsvorhaben und Professuren werden fast vollständig aus Drittmittel finanziert. Die wissenschaftlichen Standards in diesen Drittmittel geförderten Forschungen und Projekten zur Komplementärmedizin sind sehr hoch und liefern erfolversprechende Resultate (Albrecht 2013; Stock-Schröer et al. 2016).

2.7.4. Ganzheitliche Medizin

Naturheilkundliche Therapien unterscheiden sich von der konventionellen Medizin vor allem in der Betrachtungsweise des Patienten. Sie sehen den Menschen als ein Wesen, in dem Körper, Seele und Geist als Ganzes betrachtet werden, bzw. ineinander übergreifen (Beck 2001). Diese Sichtweise macht die Naturheilkunde für viele Menschen so ansprechend (Beck 2001; Beuth 2016). Die Patienten suchen nach einer ganzheitlichen Medizin, bei der sie sich als vollständigen Menschen aufgenommen wissen und nicht nur auf ein Organ reduziert betrachtet werden (Beck 2001).

3. Material und Methoden

3.1 Datenmaterial

3.1.1. Datenbasis

Um dieses systematische Review über das Thema „Therapie der Arthrose mit naturheilkundlichen Verfahren“ zu verfassen und einen möglichst breiten Überblick zu gewährleisten, wurden Evaluationen bereits vorhandener Studien und Forschungsberichte sowie wissenschaftliche Publikationen verwendet. Dabei wurde relevante wissenschaftliche Literatur aus der Deutschen Zentralbibliothek für Medizin in Köln, sowie in Suchprogrammen und Datenbanken „Pubmed“, „Livivo“ und google scholar sowie google books recherchierte Ergebnisse ausgewertet. Es wurden klinische Studien, Übersichtsartikel und Fallstudien ausgewertet. Zusätzlich wurden für die einzelnen Themenbereiche Fachpublikationen zu Pathogenese, Biochemie des Knorpels und Historie der Naturheilkunde hinzugezogen.

Im Sinne einer evidenzbasierten Medizin (EBM) mit dem englischen Begriff „evidence = Aussage, Zeugnis, Beweis, Ergebnis, Unterlage, Beleg“, hat das Centre of Evidence Based Medicine (CEBM) an der Universität von Oxford (OCEBM) eine Richtlinie verfasst, nach der Studientypen in so genannte EBM-Level hierarchisch gegliedert werden, die für eine systematische Literaturrecherche verwendet werden sollen. Es wurden in der vorliegenden Arbeit daher Studien der folgenden EBM-Level eingeschlossen (Howick 2011):

- Level 1: Review hochwertiger kontrollierter, randomisierter Studien
- Level 2: randomisierte Studie
- Level 3: nicht-randomisierte kontrollierte Studien (Kohortenstudien, Follow-Up Studie)
- Level 4: Fallserien, Fallberichte

3.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien der untersuchten Studien

Es wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt, die im Einzelnen erläutert werden:

Einschlusskriterien:

1. Zeitraum: Der Zeitraum umfasste die Jahre 1978 bis 2019. Aufgrund der geringen Anzahl von Fundstellen wurden entgegen der ursprünglich engeren zeitlichen Auswahl, die 20 Jahre umfassen sollte, auch Studien ab dem Jahr 1978 einbezogen.

2. Eindeutigkeit: Im englischen Literaturbereich ist nicht immer eindeutig, ob die Autoren von „Arthritis“ oder „Arthrose“ sprechen. Insbesondere in älteren Schriften werden die Begriffe und vor allem die Pathogenese oft vermischt. In der vorliegenden Arbeit wurde daher folgendes Einschlusskriterium verwendet: sofern die Autoren zur Klassifizierung den Kellgren-Lawrence Score verwendeten, wurde davon ausgegangen, dass es sich um Arthrosepatienten handelte, und die Studie wurde in die Auswertung aufgenommen.

3. Kontrollgruppe: Es wurden Studien eingeschlossen, die ein Präparat wie beispielsweise Gelbwurz gegen NSAR testeten, auch wenn keine Kontrollgruppe einbezogen wurde.

Ausschlusskriterien:

1. In vitro-Versuche: Es wurden keine in vitro-Untersuchungen betrachtet, da die Fragestellung die Therapie der Arthrose betrifft und sich daher auf klinische Studien beschränken sollte.

2. Tierversuche: Aus demselben Grund wurden keine Tierversuche oder Tiermodelle ausgewertet.

3. Kombinationstherapien: Studien, in welchen die Ergebnisse mit Ergebnissen aus Kombinationen von Nahrungsergänzungsmitteln und/oder Vitaminen oder Kombinationen mit anderen Therapien wie Bewegungstherapie verglichen wurden, wurden in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

4. Kontrollgruppe: Studien, die zwei oder drei unterschiedliche Konzentrationen eines Präparats untersuchten und solche, die gegen ein anderes neues Präparat wie PRP testeten, wurden nicht berücksichtigt, weil sie nicht die Fragestellung der Arbeit beantworten konnten.

5. „Gastrointestinal safety“: Es wurden keine Studien berücksichtigt, die die eventuell geringeren Nebenwirkungen im Vergleich zu NSAR untersuchten, weil dies nicht Inhalt der Zielsetzung war.

3.2 Literaturrecherche

Die Recherche wurde gemäß dem Schema in der Darstellung 1 durchgeführt: Die Oberbegriffe „Naturheilkunde“, „Arthrose“ und der englische Begriff „Osteoarthritis“ wurden mit den jeweiligen Unterbegriffen kombiniert.

Bei pubmed wurden die Oberbegriffe mit jeweils einem Unterbegriff kombiniert, was dort zu aussagefähigen Publikationen führte. Bei google scholar wurden Mehrfachkombinationen von einem Oberbegriff und bis zu drei Unterbegriffen kombiniert, sowie Ausschlusskombinationen eingesetzt, um die Trefferquote zu erhöhen. Zeile 4 listet die mit „not“ bezeichneten Begriffe aus, die in der Recherche ausgeschlossen werden sollten.

Darstellung 1: Strategie der Recherche

Suchbegriffe				
Oberbegriffe	Naturheilkunde, Arthrose, Osteoarthritis			
Unterbegriffe	Ärzte	Definition	Naturheilmittel	Komplementärmedizin
	Historie	Schmerz/ pain	Pathogenese/ pathogenesis	Naturheilverfahren
	Medizin	Stellenwert	Wissenschaft	Glucosaminoglykane
	Therapie	Glucosamin	Proteoglykane	Nahrungsergänzungsmittel/ food supplement
	Aggrecan	Fettsäuren/ fatty acids	Lebensqualität/ Quality of life	Physikalische Therapie/ physical therapy
	Ayurveda	Therapie/ therapy	Knorpel/ cartilage	Bewegungstherapie/ sports
	PUFA	Heilpflanzen/ plant extract	Hyaluronsäure/ Hyaluronan	Chondroitinsulfat
	Vitamin E	Ultraschall/ ultrasound	Omega fatty acid	Ernährung/ nutrition
	Vitamin C	Infrarot/ infrared	Thermotherapie/ thermo-therapy	Mediterrane Kost/ mediterranean food
Ausschlussbegriffe (Not)	Gastro-intestinal, Vitamin D, PRP, Stem cells, gene, NSAR, dog, pig, vitro, animal, mouse, rat, acupuncture			

Eine erste orientierende Recherche ergab, dass es bisher kaum gesicherte Aussagen zur Phytotherapie bei Arthrose gibt. Aufgrund dessen wurde das Spektrum der Heilpflanzen mit besonderem Fokus betrachtet und erweitert.

3.3 Auswertung

Folgende Kriterien wurden der Auswertung zugrunde gelegt:

- Studiendesign
- Studienpopulation
- Messmethoden
- Studienqualität

Die Studien wurden hinsichtlich Therapieziel, Alter und Umfang des Patientenkollektivs, Indikation, verwendete Beurteilungsinstrumente wie Fragebögen, Skalen oder physikalische Messverfahren, Follow-Up-Zeiträume, Komplikationen, Ergebnisdokumentation, Beurteilung durch den Arzt sowie durch den Patienten ausgewertet. Abschließend wurden die jeweiligen Risks of Bias (RoB) ermittelt. PRISMA und Cochrane Empfehlungen dienten als methodische Grundlage der Auswertungen (Cochrane Deutschland 2017; Moher et al. 2011). Um die wissenschaftliche Qualität der Arbeit zu gewährleisten, wurde die Auswertung des Biaspotentials von zwei unabhängigen Personen durchgeführt. Neben der Autorin dieser Arbeit war eine promovierte Naturwissenschaftlerin an der Bewertung beteiligt. Bei unterschiedlichen Bewertungen wurden diese diskutiert und einvernehmliche Beurteilungen getroffen. Folgende Bias Potenziale wurden bewertet:

1. Selection Bias, welcher sich durch selektive Zuordnung der Patienten gemäß bestimmter Patientencharakteristika zu den Studiengruppen ergibt, und durch Randomisierung verhindert wird.

2. Performance Bias, zustandekommend durch unterschiedliche begleitende Behandlung einzelner Patienten. Ein subjektiver Umgang mit Patientenergebnissen kann durch Verblindung der Daten vermieden werden. Eine individuell unterschiedliche Begleittherapie aber, wie z.B. Schmerzmedikationen oder Sportprogramme, müssen ausgeschlossen oder aber in die Adjustierung mit aufgenommen werden.

3. Detection Bias, auch als observer Bias bekannt, kann durch subjektive Auswertung entstehen. Auch hier kann Verblindung den Bias verhindern. Im Detection Bias enthalten sind auch Response Bias (bei Fragebögen und Interviews) und Interviewer Bias.

4. Attrition Bias, welcher durch unterschiedlich fehlende Daten z.B. durch Studienabbrecher oder unvollständige ausgefüllte Fragebögen bei der Endpunktaalyse auftritt. Attrition Bias kann durch eine Intention-to-treat-Analyse vermieden werden.

5. Reporting Bias, problematisch durch selektives berichten von positiven Ergebnissen unter Vernachlässigung der negativen Ergebnisse.

4. Ergebnisse

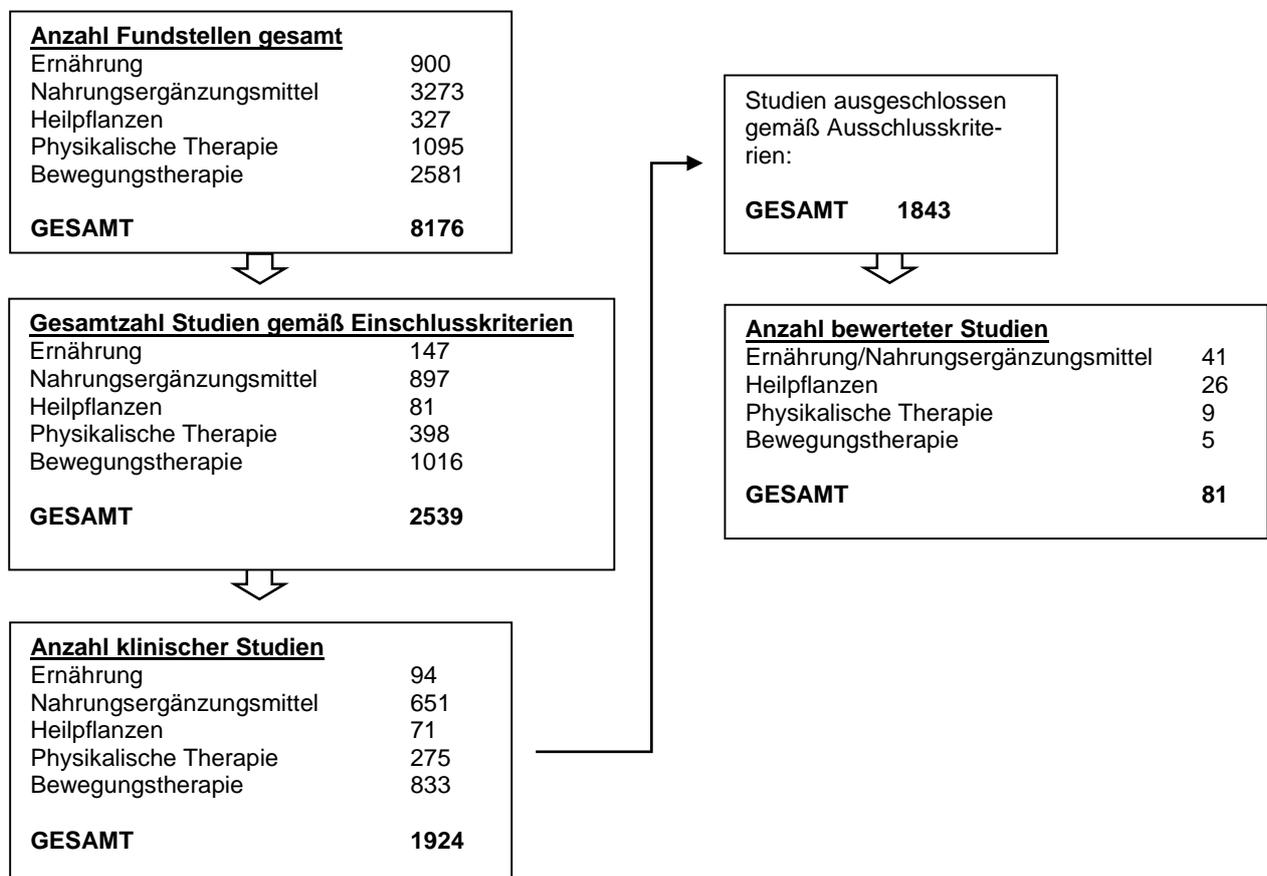
Dieses Kapitel stellt Studien zu den wichtigsten naturheilkundlichen Verfahren zur Therapie der Arthrose vor. Es beschränkt sich nur auf Verfahren, zu denen es ausreichend evidenzbasierte, klinische Analysen gibt. Daher umfasst die Auswahl nicht pseudowissenschaftliche und unbelegte Therapien, die mit Arthrose in Verbindung gebracht werden.

4.1 Anzahl der Studien

Es wurden 81 Studien zu 21 Therapieverfahren ausgewertet, bei einer Gesamttrefferquote von 8.176 Studien. Es verblieben nach den Einschlusskriterien 1.924 klinische Studien, die für eine weitere Betrachtung in Frage kamen. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien wurden wiederum 1.843 Studien ausgeschlossen.

Von den restlichen 81 Studien, die in die engere Auswahl kamen, wurden 63 randomisierte Studien, elf prospektive Studien, darunter fünf randomisierte prospektive, zwei phänomenologische Studien und zehn sonstige klinische Studien ausgewertet. Die folgende Darstellung zeigt eine Übersicht.

Darstellung 2: Anzahl der Studien



4.2 Gesamtübersicht der Bewertung der Studien

Darstellung 3 zeigt die Auswertung aller Studien. In der Darstellung 4 sind die Risks of Bias (RoB) sowie der gesamt-RoB aufgeführt.

Darstellung 3: Studienübersicht												
Autor, Jahr, Land	Thema	Arthrose	Art der Studie	Anzahl Teilnehmer / (Drop-out) / Geschlecht	Mittleres Alter	BMI	Kellgren-Lawrence Score	Dauer/ follow-up	Vergleichsgruppe	Messmethode	Ergebnis	
Huang et al. 2011, Taiwan	Hyaluronan	Knie	randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Multicenterstudie	200 (24) ♂48, ♀152	65	25	II - III	25 Wochen	Placebo	WOMAC, VAS	signifikante Schmerzreduktion	
Navarro-Sabaria et al. 2011, Spanien	Hyaluronan	Knie	randomisierte, Multicenterstudie	306 (103) ♂50, ♀156	63	28	II - III	Follow-up 40 Monate	Placebo	WOMAC, VAS	Schmerzreduktion + Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit in der Testgruppe	
Rat et al. 2011, Frankreich	Hyaluronan	Knie	prospektive Multicenterstudie	300 (74) ♂118, ♀182	67	27	II - III	6 Monate, Follow-up 3 + 6 Monate	vorher - nachher	SF-36, O-AKHQOL	signifikante Verbesserung der Lebensqualität	
Vincent et al. 2013, USA	Hyaluronan	Knie	prospektive Kohortenstudie	53 (k. A.) ♂18, ♀35	60,3 69,1	34,7 30,7	II	6 Monate	Kontrollgruppe ohne Therapie	WOMAC, SF-36	signifikante Schmerzreduktion größere Schrittlänge, höhere Vitalität und Ganggeschwindigkeit in der Testgruppe	
Khalaj et al. 2014, Malaysia	Hyaluronan	Knie	Fail-Kontroll-Studie	50 (0) ♂14, ♀36	58	29,76	II-II	5 Wochen	Kontrollgruppe ohne Therapie	TUG (Zeitmessung Aufstehen + Gehen), BSS (Balance-Test)	verringertes Sturzrisiko + Hal- tungsverbesserung in der Test- gruppe	
Wang et al. 2011, Australien	Hyaluronan	Knie	prospektive, sin- gleblinde Pilotstudie	78 (23) ♂45, ♀33	61	29	II-II	12 + 24 Mo- nate	vorher - nachher	MRT	geringere Knorpeldefekte	
Van Tiel et al. 2013, Niederlande	Hyaluronan	Knie	klinische Studie	20 (0) ♂12, ♀8	48	29	I-II	5 + 14 Wo- chen	vorher - nachher	MRT, KOOS	keine Verbesse- rung der Knorpel- struktur im Früh- stadium, signifikante Schmerzreduktion + Verbesserung der Lebensquali- tät	

Autor, Jahr, Land	Thema	Arthrose	Art der Studie	Anzahl Teilnehmer / (Drop-out) / Geschlecht	Mittleres Alter	BMI	Kellgren-Lawrence Score	Dauer/ follow-up	Vergleichsgruppe	Messmethode	Ergebnis
Van der Weegen et al. 2015, Niederlande	Hyaluronan	Knie	randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, Multicenterstudie	196 (4) ♂ 99, ♀ 97	58,7 60,1	28,6 29,3	I-III	6 Monate, Follow-up 1, 3, 6 Monate	Placebo	WOMAC, VAS	keine Unterschiede zur Placebogruppe
Kearney et al. 2017, Australien	Hyaluronan	Knie	observ. Multicenterstudie	131 (12) ♂ 44, ♀ 87	60,2	30,6	I-IV	3, 6 Monate + 52 Wochen	vorher -nachher	WOMAC, SF-36, HUI3	signifikante Verbesserungen WOMAC, SF-36 und HUI3
Henrotin et al. 2017, Belgien, Frankreich	Hyaluronan	Knie	randomisierte, prospektive, doppelblinde, placebokontrollierte, Pilotstudie	81 (4) ♂ 25, ♀ 56	65	29,9	II-III	3 Monate	Placebo	Serummarker Coll-21	signifikante Verringerung von Coll-21, keine Unterschiede in Schmerz und Nebenwirkungen
Baker et al. 2012, USA	Fettsäuren	Knie	Multicenter -Kohortenstudie	535 (63) ausgewertet 472 davon 50 % Frauen	59,9	29,5	I-III	k. A.	k. A.	MRT, Plasmagehalte von Fettsäuren	höhere Plasmagehalte an Arachidonsäure gingen mit Synovitis einher, aber nicht mit Knorpelverlust. Ω-3-Fettsäuregehalte korrelierten mit geringerem Knorpelverlust
Essouiri et al. 2017, Marokko	Fettsäuren	Knie	randomisierte, klinische Studie	100 (0) ♂ 7, ♀ 93	58	32	II-III	8 Wochen	Kontrollgruppe ohne Therapie	VAS, WOMAC, walking distance (WD)	Dauer der Erkrankung im Mittel 4,5 Jahre. Signifikante Verbesserung aller klinischen Parameter in der Testgruppe
Stammers et al. 1992, England	Fettsäuren	Mehrere Gelenke	doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie	86 (k. A.) k. A.	68	k. A.	k. A.	24 Wochen/ Follow-up 4 Wochen	Placebo	VAS	keine signifikanten Unterschiede
Verbruggen et al. 1998, Belgien	Chondroitinsulfat	Fingergelenk	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie	119 (0) k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1, 2, 3 Jahre	Placebo	Röntgen	bei Chondroitinsulfat-Gabe weniger Patienten mit erosiver Fingergelenksarthrose
Bucsi et al. 1998, Ungarn	Chondroitinsulfat	Knie	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie	80 k. A.	zwischen 39-83	k. A.	I-III	6 Monate	Placebo	VAS, Lequesne - Index, Gehzeit	signifikante Verbesserung im Lequesne - Index, in der VAS und der Gehzeit bei einer Strecke von 20 Metern

Autor, Jahr, Land	Thema	Arthrose	Art der Studie	Anzahl Teilnehmer / (Drop-out) / Geschlecht	Mittleres Alter	BMI	Keilgren-Lawrence Score	Dauer/ follow-up	Vergleichsgruppe	Messmethode	Ergebnis
Uebelhart et al. 2004, Schweiz	Chondroitin-sulfat	Knie	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Multicenterstudie	110 (26) ♂ 21, ♀ 89	63	k. A.	I-III	2 Zyklen a 3 Monate in 1 Jahr	Placebo	Röntgen	signifikante Reduzierung des Lequesne - Index, geringer Verbrauch von Paracetamol aber keine Veränderung des Gelenkspalts
Clegg et al. 2006, USA	Chondroitin-sulfat	Knie	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Multicenterstudie	1583 (325) ♂ 568, ♀ 1015	58,6	31,7	II-III	24 Wochen	Placebo, Celecoxib und Komb. mit Glucosamin	OARSI-Kriterien Schmerz, WOMAC, VAS, SF-36	nur in der Kombinationsgruppe signifikante Schmerzreduktion
Kahan et al. 2009, Frankreich	Chondroitin-sulfat	Knie	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Multicenterstudie	622 (199) ♂ 425, ♀ 197	62	28	I-III	24 Monate	Placebo	Röntgen, VAS, WOMAC	geringere Progressionen der Gelenkspalt-Verringerung sowie eine signifikante Schmerzreduktion
Railhac et al. 2012, Frankreich	Chondroitin-sulfat	Knie	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Pilotstudie	48 (5) → ♂ 15, ♀ 28	65	28	II-III	24 + 48 Wochen	Placebo	MRT Knorpelvolumen	keine Unterschiede bei Schmerzen, allerdings in der MRT-Analyse eine Zunahme des Knorpelvolumens nach Chondroitinsulfat-Gabe
Zegels et al. 2013, Belgien	Chondroitin-sulfat		randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie	353 (45) ♂ 125, ♀ 228	65,2	28,6	k. A.	3 Monate	Placebo, Dosierung	VAS, Lequesne-Index	signifikante Verbesserung von VAS und Lequesne-Index, kein Einfluss der Dosierung
Reginster et al. 2017, Belgien, Schweiz, Polen, Tschechien	Chondroitin-sulfat	Knie	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, dreiarmlige Studie	604 (99) ♂ 136, ♀ 468	65,6	30	I-IV	6 Monate	Placebo; Celecoxib	VAS, Lequesne-Index, PASS	signifikante Verbesserungen in Test- und Celecoxib-Gruppen, kein Unterschied zwischen diesen Gruppen
Reichelt et al. 1994, Deutschland	Glucosamin	Knie	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie	155 (13) ♂ 54, ♀ 101	56,5	25,5	I-III	6 Monate	Placebo	Lequesne - Index	signifikante Erniedrigung des Lequesne-Index in der Glucosamin-Gruppe

Autor, Jahr, Land	Thema	Arthrose	Art der Studie	Anzahl Teilnehmer / (Drop-out) / Geschlecht	Mittleres Alter	BMI	Kellgren-Lawrence Score	Dauer/ follow-up	Vergleichsgruppe	Messmethode	Ergebnis
Reginster et al. 2001, Belgien	Glucosamin	Knie	randomisierte, doppelblinde, placebokont. Studie	212 (73) ♂ 50, ♀ 162	65,5	27	II-III	3 Jahre	Placebo	Röntgen/Gelenkspalt, WOMAC	keine Gelenkspalt-Verengung, Verbesserung im WOMAC in der Testgruppe
Pavelka et al. 2002, Tschechien	Glucosamin	Knie	randomisierte, doppelblinde, placebokont. Studie	202 (81) ♂ 45, ♀ 157	62	25	II-III	3 Jahre	Placebo	Röntgen/Gelenkspalt, WOMAC	keine Kniegelenkspalt-Verengung, die Verbesserung in den WOMAC-Scores in der Testgruppe
Herrero-Beaumont et al. 2007, Spanien	Glucosamin	Knie	randomisierte, doppelblinde, placebokont. Multicenterstudie	318 (90) ♂ 40, ♀ 278	63	27	II-III	6 Monate	Placebo; Acetaminophen	Lequesne-Index, WOMAC, OARSI	Verringerung von Lequesne-Index + signifikante Schmerzreduktion in der Testgruppe
Rozendaal et al. 2009, Niederlande	Glucosamin	Hüfte	randomisierte, placebokont. klinische Studie	222 (k. A.) ♂ 68, ♀ 154	63,4	28	I-II	2 Jahre	Placebo	Röntgen/Gelenkspalt, WOMAC	keine Unterschiede
Gruenewald et al. 2009, Deutschland	Glucosamin	Knie + Hüfte	randomisierte, doppelblinde Studie	178 (1) ♂ 65, ♀ 113	64	28,5	k. A.	26 Wochen	Glucosamin + Fettsäuren	WOMAC, VAS	Tendenz zu besseren Werten in der Kombinationstherapie-Gruppe
Durmus et al. 2012, Türkei	Glucosamin	Knie	randomisierte, klinische Vergleichs-studie	39 (0) ♂ 0, ♀ 39	58	28	I-III	12 Wochen	Bewegungstherapie allein	WOMAC, SF-36, MRT, 6-Minuten Gehstest	keine Unterschiede
Kwoh et al. 2014, USA	Glucosamin	Knie	randomisierte, doppelblinde, placebokont. Studie	201 (22) ♂ 103, ♀ 98	52	28	I-IV	24 Wochen	Placebo	MRT, Biomarker CTX-II	keine Verbesserung, keine Unterschiede
Machthey 1978, Israel	Vitamin E	Diverse	randomisierte, doppelblinde, placebokont. Pilotstudie	32 (3) → ♂ 4, ♀ 25	56,5	k. A.	k. A.	10 Tage	Placebo	Tägliche Angaben Patienten,	signifikante Schmerzreduktion in Testgruppe
Blankenhorn 1986, Deutschland	Vitamin E	Diverse	randomisierte, doppelblinde, placebokont. Multicenterstudie	56 (6) → ♂ 13, ♀ 37	53	k. A.	k. A.	6 Wochen	Placebo	Arzt- und Patientenfragebögen zu Schmerz + Nebenwirkungen	Schmerzreduktion in Testgruppe

Autor, Jahr, Land	Thema	Arthrose	Art der Studie	Anzahl Teilnehmer / (Drop-out) / Geschlecht	Mittleres Alter	BMI	Kellgren-Lawrence Score	Dauer/ follow-up	Vergleichsgruppe	Messmethode	Ergebnis
Scherak et al. 1990, Österreich	Vitamin E	Knie + Hüfte	randomisierte, doppelblinde Studie	53 (1) ♂ 24, ♀ 29	59,5	k. A.	k. A.	3 Wochen	Diclofenac	VAS, Gehzeit, Blutsenkungsgeschwindigkeit	kein Unterschied
Brand et al. 2001, Australien	Vitamin E	Knie	randomisierte, doppelblinde, placebokontr. Studie	77 (5) ♂ 32, ♀ 45	67	29	I-III	6 Monate	Placebo	WOMAC, VAS	kein Effekt feststellbar
Wiuka et al. 2002, Australien	Vitamin E	Knie	randomisierte, doppelblinde, placebokontr. Studie	136 (19) ♂ 25, ♀ 111	64	29	I-III	2 Jahre	Placebo	WOMAC, VAS	keine Unterschiede
Perego et al. 2010, USA	Vitamin E	Knie	prospektive Kohortenstudie	1023 (339) ♂ 382, ♀ 641	63,8	26,8	II-III	2 Jahre follow-up		Röntgen	kein Einfluss von Vitamin C erkennbar
Beer et al. 2011, Deutschland	Vitamin E	Knie + Hüfte	prospektive Multicenterstudie	151 (5) → ♂ 51, ♀ 95	62,6	26	k. A.	12 Wochen	Kombination + Analgetika		Schmerzreduktion in beiden Gruppen, höher in Kombinationstherapie
Bhattacharya et al. 2012, Indien	Vitamin E	Knie	kontrollierte Studie	80 (k. A.) ♂ 40, ♀ 40	57,5	23,7	0 oder III	3 Monate	Gesunde Kontrollgruppe	Entzündungsparameter	signifikante Erniedrigung von MDA, Interleukin-6 und CRP,
Chaganti et al. 2013, USA, UK	Vitamin E/C	Knie	prospektive Kohorten-Fall-Kontroll-Studie	3026 (k. A.) Ausgewertet: ♂ 173, ♀ 254	61	30,922 8,7	I und >II	30 Monate		Serumwerte/ Risikopotenzial	Zusammenhang zwischen erhöhten Plasma- und Serum-Gehalten an Vitamin C/E und dem Risiko einer OA
Suantawee et al. 2013, Thailand	Vitamin E	Knie	Vergleichsstudie	70 (0) ♂ 20, ♀ 50	69	25	III-IV		Gesunde Kontrollgruppe	Plasma-Vitamin E	erniedrigt in Testgruppe
Benito-Ruiz et al. 2009, Spanien	Kollagenhydrolysat	Knie	randomisierte, doppelblinde, placebokontr. Studie	250 (43) ♂ 19, ♀ 231	59	27,5	I-III	6 Monate	Placebo	WOMAC, VAS, SF-36	signifikante Besserung der Gelenkfunktion und Schmerzlinderung in der Testgruppe

Autor, Jahr, Land	Thema	Arthrose	Art der Studie	Anzahl Teilnehmer / (Drop-out) / Geschlecht	Mittleres Alter	BMI	Kellgren-Lawrence Score	Dauer/ follow-up	Vergleichsgruppe	Messmethode	Ergebnis
McAlindon et al. 2011, USA	Kollagenhydrolysat	Knie	randomisierte, prospektive, doppelblinde, placebokontrollierte Studie	31 (2) ♂ 12, ♀ 19	60	30,6	I-II	6 Monate	Placebo	MRT, Gehstrecke, Schmerzmittelverbrauch WOMAC	signifikante Besserung der Gelenkfunktion und Schmerzreduktion
Altman et al. 2001, USA	Ingwer	Knie	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Multicenterstudie	261 (14) ♂ 98, ♀ 163	65,2	30,4	II-IV	6 Wochen	Placebo	VAS, WOMAC	247 auswertbar, in der Test-Gruppe Schmerz stärker reduziert, aber ebenso leichte GI-Beschwerden
Bliddal et al. 2000, Dänemark	Ingwer	Knie + Hüfte	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Cross-over Studie	75 (19) → ♂ 15, ♀ 41	66	k. A.	I-II	3 Wochen	Placebo; Ibuprofen	VAS, Lequesne-Index	→ Effizienz: Ibuprofen > Ingwer > Placebo, aber keine signifikanten Unterschiede
Therkleson 2010, Neuseeland	Ingwer	Knie	phänomenologische Studie	10 k. A.	k. A.	k. A.	k. A.		keine	Tägliches Tagebuch, Bilder, Interviews und Telefonate	7 Effekte: Entspannung der Gedanken, mehr Körperwärme, positive Veränderung der Einstellung, erhöhte Energie und Interesse, Entspannung mit Schmerzreduktion, erhöhte Gelenkigkeit und Mobilität
Mozaffari-Khosravi et al. 2016, Iran	Ingwer	Knie	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie	120 (20) → ♂ 10, ♀ 90	58	25,8	k. A.	3 Monate	Placebo	TNF α , IL-1 β	mittleres Alter 58 Jahre; Abnahme des Gehalts beider Zytokine in der Testgruppe nach 3 Monaten
Blotman et al. 1997, Frankreich	Avocado, Sojabohne (ASU)	Hüfte + Knie	randomisierte, prospektive, doppelblinde, placebokontrollierte Multicenterstudie	163 (19) ♂ 55, ♀ 108	64,1	25,4	I-III	3 Monate	Placebo	VAS + funktionelle Fähigkeiten, Dosierung NSAR	(62 Hüfte, 101 Knie) Schmerzratings in beiden Gruppen gleich, Verbesserung des Allgemeinzustands und Patientenbewertung in Test-Gruppe höher
Appelboom et al. 2001, Belgien	Avocado/Sojabohne (ASU)	Knie	randomisierte, prospektive, doppelblinde, placebokontrollierte Studie	260 (54) ♂ 55, ♀ 205	65,8	28	I-III	3 Monate	Vergleich mit Placebo + Dosierung	Lequesne - Index	Lequesne-Index und Schmerzmittelverbrauch reduziert in Testgruppe, effizienter als Placebo, keine Unterschiede zwischen den Dosierungen

Autor, Jahr, Land	Thema	Arthrose	Art der Studie	Anzahl Teilnehmer / (Drop-out) / Geschlecht	Mittleres Alter	BMI	Kellgren-Lawrence Score	Dauer/follow-up	Vergleichsgruppe	Messmethode	Ergebnis
Maheu et al. 2014, Frankreich	Avocado/Sojabohne (ASU)	Hüfte	randomisierte, doppelblinde Multicenterstudie	399 (54) → ♂ 159, ♀ 186	62,2	26,9	I-IV	3 Jahre	Placebo	MRT Gelenkspalt, VAS	geringere Progression der Gelenkspaltreduzierung in der Testgruppe
Winther et al. 2005, Dänemark	Hagebutte (Rosa canina)	Knie + Hüfte	randomisierte, doppelblinde Cross-over Studie	94 (19) ♂ 40, ♀ 54	65,5	27	k. A.	3 Monate	Placebo	WOMAC	signifikante Verringerung der Schmerz-Werte und der rescue medication, alle anderen WOMAC Werte nach 3 Monaten reduziert
Cho et al. 2003, Südkorea	Grünlippmuschel (Lyprinol)	Hüfte + Knie	klinische Multicenterstudie	60 (6) ♂ 2, ♀ 58	61	k. A.	I-III	4 + 8 Wochen		VAS; Lequesne Index; Einschätzung durch Patienten + Arzt	Schmerzreduktion und verbesserte Beweglichkeit, keine berichteten Nebenwirkungen,
Lau et al. 2004, Hongkong	Grünlippmuschel (Lyprinol®)	Knie	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Multicenterstudie	80 (13) ♂ 11, ♀ 69	62	27,7	k. A.	6 Monate, 0, 2, 4, 8, 12, 18 24 Wochen	Placebo	VAS, COKS, CAIMS2-SF, ESR, CRP	Schmerzreduktion und Verbesserung funktions- und psychologischer Parameter bei Lyprinol höher
Zawadzki et al. 2013, Polen	Grünlippmuschel (PCSO-524™)	Knie + Hüfte	randomisierte Studie	50 (3) ♂ 6, ♀ 44	66	28	k. A.	12 Wochen	Fischöl	VAS; HAQ	signifikant starke Schmerzreduktion und höhere Bewegungsaktivität in der Testgruppe
Stebbing et al. 2017, Neuseeland	Grünlippmuschel (BioLex®-GLM)	Knie + Hüfte	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie	80 (15) ♂ 36, ♀ 54	66	30,1	I-IV	12 Wochen, follow-up 6, 12, 15 Wochen	Placebo	WOMAC, VS; HAQ, CRP, OAGoL	keine Unterschiede zwischen den Gruppen
Farid et al. 2010, Iran	Passionsfrucht (PFP)	Knie	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie	40 (7) → ♂ 8, ♀ 25	k. A.	k. A.	I-II	2 Monate	Placebo	WOMAC	nach 60 Tagen verbesserter Gesamt-WOMAC und Beweglichkeit, Reduktion in Schmerz und Steifheit
Kupthiratsai-kul et al. 2009, Thailand	Gelbwurz (Curcuma domestica)	Knie	randomisierte Studie	107 (7) ♂ 21, ♀ 86	60,6	26	k. A.	6 Wochen	Ibuprofen	Zeit für 100 m Lauf und Treppen hoch und runter laufen	Schmerzreduktion bei geradem Laufen und Treppen steigen, keine signifikanten Unterschiede zwischen C. und Ibuprofen sowie in Nebenwirkungen

Autor, Jahr, Land	Thema	Arthrose	Art der Studie	Anzahl Teilnehmer / (Drop-out) / Geschlecht	Mittleres Alter	BMI	Kellgren-Lawrence Score	Dauer/ follow-up	Vergleichsgruppe	Messmethode	Ergebnis
Kertia et al. 2012, Indonesien	Gelbwurz (Curcuma domestica)	Knie	randomisierte prospektive, singleblind Studie	80 (7) ♂ 27, ♀ 53	64	26	k. A.	4 Wochen	Diclofenac	COX-2	Ergebnisse von Curcuminoid und Diclofenac nicht signifikant unterschiedlich
Madhu et al. 2013, Indien	Gelbwurz (Curcuma longa)	Knie	randomisierte, placebokontr. Studie	120 (10) ♂ 37, ♀ 83	57	27	II-III	21 + 42 Tage	Placebo	VAS, WOMAC, CGIC	alle Verfahren bessere Ergebnisse als Placebo,
Kuptiratsaikul et al. 2014, Thailand	Gelbwurz (Curcuma domestica)	Knie	randomisierte Multicenter- Studie	367 (36) → ♂ 33, ♀ 298	60	26	I-IV	4 Wochen	Ibuprofen	WOMAC	keine signifikanten Unterschiede
Kimmatkar et al. 2003, Indien	Weihrauchharz	Knie	randomisierte, doppelblinde, placebokontr. Cross-over Studie	30 (k. A.) ♂ 12, ♀ 18	59	26	k. A.	8 Wochen	Placebo	Patientenberichte	signifikante Schmerz- und Schwellungs-Reduktion, erhöhte Belastungsfähigkeit, erhöhte Beweglichkeit, Schwellungen reduziert, leichte GI Beschwerden
Sengupta et al. 2010, Indien	Weihrauchharz (5-Loxin® Aflopin®)	Knie	randomisierte, doppelblinde, placebokontr. Studie	60 (3) → ♂ 19, ♀ 28	52	25	k. A.	90 Tage	Placebo	WOMAC, VAS, Blutbild, Röntgen	signifikante Verbesserungen
Vishal et al. 2011, Indien	Weihrauchharz (Aflopin®)	Knie	randomisierte, doppelblinde, placebokontr. Studie	60 (1) ♂ 22, ♀ 37	54	25	k. A.	30 Tage	Placebo	WOMAC, VAS, Lequesne-Index	signifikante Verbesserungen
Schmid et al. 2000, Deutschland	Weidenrinde (Salicin)	Knie + Hüfte	randomisierte, doppelblinde, placebokontr. Studie	78 (5) ♂ 59, ♀ 19	53	k. A.	k. A.	2 Wochen	Placebo	VAS, WOMAC,	Werte in Salicin-Gruppe verbessert
Biegert et al. 2004, Deutschland	Weidenrinde (Salicin)	Knie + Hüfte	randomisierte, doppelblinde Studie	127 (21) ♂ 53, ♀ 74	62	k. A.	k. A.	6 Wochen	Placebo, Diclofenac	VAS, WOMAC, SF-36	keine signifikanten Unterschiede, Widerlegung der Schmid-Studie
Grube et al. 2007, Deutschland	Beinwellwurzel-Ext. (Kytta® Salbe)	Knie	randomisierte, doppelblinde, placebokontr. Bicenterstudie	220 (34) ♂ 67, ♀ 153	57,9	k. A.	k. A.	3 Wochen	Placebo	VAS, WOMAC, SF-36, Winkelmesung CGI	Kytta-Gruppe signifikant bessere Ergebnisse insbesondere in Schmerzreduktion
Oben et al. 2009, Kamerun	Korkbaum Zitrusextrakt	Knie	randomisierte, doppelblinde, placebokontr. Pilotstudie	80 (35) ♂ ♀ k. A.	k. A.	24/31	k. A.	8 Wochen	Placebo	Lequesne-Index, CRP und ESR	NP 06-1 reduzierte Schmerzen und CRP-Werte in beiden Gruppen, keine Veränderung des ESR und signifikanter Gewichtsverlust beider Gruppen

Autor, Jahr, Land	Thema	Arthrose	Art der Studie	Anzahl Teilnehmer / (Drop-out) / Geschlecht	Mittleres Alter	BMI	Keilgren-Lawrence Score	Dauer/follow-up	Vergleichsgruppe	Messmethode	Ergebnis
Mehta et al. 2007, Indien	Kaizenkralle + Maca-Pflanze Reparagen	Knie	randomisierte, doppelblinde Multicenterstudie	95 (16) ♂ 24, ♀ 71	53,5	k. A.	II-III	1, 2, 4, 6, 8 Wochen	Glucosamin-sulfat	WOMAC, VAS, Blutwerte, Vitalzeichen Schmerzmittelverbrauch	Verbesserung in Schmerz, Steifheit und Beweglichkeit in beiden Gruppen, weniger Schmerzmittel in Reparatur-Gruppe
Myers et al. 2010, Australien	Braune Meeresalge Vitamin B6, Zink Mangane	Knie	Komb. Phase I und II open label Pilotstudie	12 (1) ♂ 7, ♀ 5	♂ 57,1 ♀ 62	k. A.	k. A.	12 Tage	keine	COAT, Blutbild	Symptome der OA signifikant gesenkt, bei höherer Dosis stärker, keine signifikante Veränderung des Blutbilds (Serum Albumin erhöht aber als klinisch irrelevant eingestuft)
Stange-Rezende et al. 2006, Österreich	Infrarotstrahlung eines Kachelofens	Hand	randomisierte kontrollierte Cross-over Studie	45 (10) ♂ 3, ♀ 42	60	k. A.	k. A.	3 Wochen	Gruppe ohne Behandlung	VAS, MPUT, AUSCAN, MOS, SF-36	Studie beweist nicht die positiven Effekte des Kachelofens, spricht aber für positive Effekte der Schmerzreduktion
Denegar et al. 2010, USA	Wärme-, Kälte- und Kontrastbehandlung	Knie	randomisierte Studie	34 (2) ♂ 11, ♀ 23	62	k. A.	II-IV	5 Tage	3 Gruppen	VAS, KOOS	Wärme mit 48 % bevorzugt, Kälte und Kontrast 24 %, Schmerzreduktion bei allen Behandlungen aber jeweils am größten bei bevorzugter Behandlung
Hsieh et al. 2012, Tawain	Infrarot	Knie	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie	73 (6) ♂ 10, ♀ 63	61	26	II-IV	2 Wochen, follow-up 4 Wochen	Placebo	KOOS, Lysholm Knee Scale, HADS, MFI, CPGS, WHOQOL-BREF, OAAQoL	keine signifikanten Unterschiede beider Gruppen
Sarsan et al. 2012, Türkei	Schlamm- und Wärme- packung	Knie	prospektive, randomisierte, singleblinde Studie	27 ♂ k. A.	53	32	II-III	Follow-up 3 + 6 Monate	Hotpack	VAS, WOMAC, 6m-Lauf, SF-36, TNF-α, IL-6, IGF-1	Schlamm- und Wärme- packung zeigt signifikante Verbesserungen bei allen Ergebnissen, auch nach 3 und 6 Monate nach der Behandlung
Espejo Antúñez et al. 2013, Spanien	Schlamm- packung	Knie	offene, prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie	132 (11) ♂ 36, ♀ 96	69 / 73	29	k. A.	11 An-wendungen	Kontrollgruppe ohne Behandlung	VAS, SF-36 und Medikamenten-gebrauch	In Testgruppe statistisch signifikante Verbesserungen in allen Bereichen, in KG keine Reduktion der Medikation

Autor, Jahr, Land	Thema	Arthrose	Art der Studie	Anzahl Teilnehmer / (Drop-out) / Geschlecht	Mittleres Alter	BMI	Kellgren-Lawrence Score	Dauer/follow-up	Vergleichsgruppe	Messmethode	Ergebnis
Schencking et al. 2013, Deutschland	Wassertherapie, Physiotherapie + Komb.	Knie + Hüfte	prospektive, randomisierte, dreiarmlige Pilotstudie	30 (0) ♂ 10, ♀ 20	73,3	29	k. A.	10 Wochen	3 Gruppen	VAS, TUG-Test, BMI, SF-36, Lequesne, AIM-2-SF, EQ-5D, Tagebuch	Schmerzreduktion, erhöhte Beweglichkeit und erhöhte Lebensqualität durch Hydrotherapie
Falconer et al. 1992, USA	Ultraschall + Bewegungstherapie	Knie	randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie	74 (5) ♂ 24, ♀ 50	67,5	k. A.	k. A.	6 Wochen, follow-up 2 Monate	Placebo + Bewegung	ROM, VAS	Verbesserungen in beiden Gruppen bezüglich Schmerz und Steifheit, werden nicht auf die Ultraschall Anwendung, sondern auf die Physiotherapie zurückgeführt
Kozanoglu et al. 2003, Türkei	Ultraschall	Knie	randomisierte, kontrollierte Studie	60 (0) ♂ 9, ♀ 51	59,8	30,9	II-IV	2 Wochen	US + Ibruprofen	WOMAC, ROM, VAS, GAD-I, GAD-P, GAE-I, GAE-P, Laufzeit für 20 m, Blutbild, ESR, CRP, RF	signifikante Verbesserungen bei beiden Anwendungen Zufriedenheit der Patienten und Ärzte bei etwa 90 %
Özğönenel et al. 2009, Türkei	Ultraschall	Knie	randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie	67 (2) ♂ 13, ♀ 54	54,8	k. A.	II-III	10 Wochen	Placebo	VAS, WOMAC, Zeit um 50 m zu laufen	beide Gruppen Verbesserung bei Schmerz in Bewegung und Beweglichkeit in US-Gruppe signifikant höher, keine Nebeneffekte
Jigami et al. 2012, Japan	Physiotherapie	Hüfte	Kohortenstudie	36 (7) ♂ 0, ♀ 36	63,2	23	III-IV	10 + 20 Wochen	2 Zeitgruppen	TUG, TOLS, Harris Hip Score, SF-36	TUG und TOLS verbessert, keine signifikanten Unterschiede in Muskelkraft,
Petursdottir et al. 2009, Island	Bewegungstherapie	Knie, Hand, Hüfte, Wirbels.	phänomenologische Studie	12 (0) ♂ 3, ♀ 9	k. A.	k. A.	k. A.			Qualitativ 16 Interviews á 30-90 Minuten bei Patienten zuhause	mehr Wissen und Verständnis bei den Patienten erleichtert die Arbeit der Physiotherapeuten und kann zu mehr Lebensqualität führen

Autor, Jahr, Land	Thema	Arthrose	Art der Studie	Anzahl Teilnehmer / (Drop-out) / Geschlecht	Mittleres Alter	BMI	Kelgren-Lawrence Score	Dauer/ follow-up	Vergleichsgruppe	Messmethode	Ergebnis
Messier et al. 2013, USA	Diät und Bewegung	Knie	randomisierte, klinische, singleblinde Studie	454 (55) ♂ 129, ♀ 325	66	33,6	II-III	18 Monate 6 + 18 Monate	3 Gruppen	WOMAC, Blutbild, Bone-on-bone peak tibiofemoral (knee) compressive force, MMSE	399 auswertbar, in Diät- und Bewegungs-Gruppe Schmerz am meisten reduziert und Funktionsfähigkeit erhöht, Diät-Gruppe wies stärkeren Rückgang der Gewichtskräfte auf
Rosedale et al. 2014, Kanada	Bewegungs-therapie	Knie	kontrollierte Studie	180 (56) → ♂ 69, ♀ 89	66	31	k. A.	3 Monate	Kontrollgruppe	Schmerz + Funktion, KOOS	2 Wochen bis 3 Monate Therapie, nach 3 Monaten signifikante Schmerzreduktion in der Bewegungsgruppe
Steinilber et al. 2016, Deutschland	Bewegungs-therapie	Hüfte	randomisierte, klinische Studie	218 (10) ♂ 129, ♀ 89	58,7	27	k. A.	12 Wochen	2 Gruppen Placebo + Ultraschall	Muskelkraft	signifikant höhere Muskelkraft in der Testgruppe gegenüber beiden Kontrollgruppen

Darstellung 4: RoB der einzelnen Studien. ↑=hoch; ↘=gering; →=kein RoB, ↗=gering bis mittel, ↘↑=mittel bis hoch

Autoren	Thema	Art der Studie	Selection Bias	Performance Bias	Detection Bias	Attrition Bias	Reporting Bias	Total RoB
Huang et al. 2011	Hyaluronan	randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Multicenterstudie	→	→	↘	→	↑	→↘
Navarro-Sabaria et al. 2011	Hyaluronan	randomisierte Multicenterstudie	→	↑	↑	→	→	↘
Rat et al. 2011	Hyaluronan	prospektive Multicenterstudie	↑	↑	↑	↘	↘	↑
Vincent et al. 2013	Hyaluronan	prospektive Kohortenstudie	↑	↑	↑	↑	→	↑
Khalaj et al. 2014	Hyaluronan	Fall-Kontroll-Studie	↑	→	↑	→	→	↘↑
Wang et al. 2011	Hyaluronan	prospektive, singleblind Pilotstudie	↑	↑	→	↑	↑	↘↑
Van Tiel et al. 2013	Hyaluronan	klinische Studie	↑	↑	↘	→	→	↘↑
Van der Weegen et al. 2015	Hyaluronan	randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, Multicenterstudie	→	→	↘	→	→	↘
Kearey et al. 2017	Hyaluronan	Oberserv Multicenterstudie	↑	↑	↑	→	→	↑
Henrotin et al. 2017	Hyaluronan	randomisierte, prospektive, doppelblinde, placebokontrollierte Pilotstudie	→	↑	↘	→	→	→↘
Baker et al. 2012	Fettsäuren	Kohortenstudie, Multicenterstudie	→	→	→	→	→	→
Essouiri et al. 2017	Fettsäuren	randomisierte, klinische Studie	→	↑	↑	→	→	↘
Stammers et al. 1992	Fettsäuren	doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie	→	↑	↑	↑	→	↑
Verbruggen et al. 1998	Chondroitinsulfat	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie	→	↘	→	↘	→	→↘
Bucsi et al. 1998	Chondroitinsulfat	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie	→	↑	↘	↘	→	↘
Uebelhart et al. 2004	Chondroitinsulfat	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Multicenterstudie	→	↑	↘	→	→	↘

Autoren	Thema	Art der Studie	Selection Bias	Performance Bias	Detection Bias	Attrition Bias	Reporting Bias	Total RoB
Clegg et al. 2006	Chondroitinsulfat	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Multicenterstudie	↑	↑	↗	↑	↑	↗
Kahan et al. 2009	Chondroitinsulfat	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Multicenterstudie	↑	↑	↑	↑	↑	↗↗
Railhac et al. 2012	Chondroitinsulfat	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Multicenter Pilotstudie	↑	↗	↗	↑	↑	↗↗
Zegels et al. 2013	Chondroitinsulfat	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie	↑	↗	↗	↑	↑	↗↗
Reginster et al. 2017	Chondroitinsulfat	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, dreiarmlige Studie	↑	↑	↗	↑	↑	↗↗
Reichelt et al. 1994	Glucosamin	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte. Studie	↑	↗	↗	↗	↑	↗
Reginster et al. 2001	Glucosamin	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie	↑	↑	↗	↑	↑	↗↗
Pavelka et al. 2002	Glucosamin	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie	↑	↗	↗	↑	↑	↗↗
Herrero-Beaumont et al. 2007	Glucosamin	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Multicenterstudie	↑	↗	↑	↑	↑	↗↗
Rozendaal et al. 2009	Glucosamin	randomisierte, placebokontrollierte, klinische Studie	↑	→	↗	↑	↑	↑
Gruenewald et al. 2009	Glucosamin	randomisierte, doppelblinde Studie	↑	↑	↑	↑	↑	↗↗
Durmus et al. 2012	Glucosamin	randomisierte, klinische Vergleichsstudie	↑	↑	↗	↑	↑	↗↗
Kwoh et al. 2014	Glucosamin	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie	↑	→	↗	↑	↑	↑
Machtley 1978	Vitamin E	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Pilotstudie	↑	↑	↑	↗	↑	↗↗
Blankenhorn 1986	Vitamin E	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Multicenterstudie	↑	↑	↗	↗	↑	↗↗

Autoren	Thema	Art der Studie	Selection Bias	Performance Bias	Detection Bias	Attrition Bias	Reporting Bias	Total RoB
Scherak et al. 1990	Vitamin E	randomisierte, doppelblinde Studie	↑	↗	↗	↗	↑	↗
Brand et al. 2001	Vitamin E	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie	↑	↑	↗	↑	↑	↗
Wluka et al. 2002	Vitamin E	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie	↑	↑	↗	↑	↑	↗
Peregoy et al. 2010	Vitamin C	prospektive Kohortenstudie	↗	↑	↗	↗	↑	↗↑
Beer et al. 2011	Vitamin C	prospektive Multicenterstudie	↑	↑	↑	↗	↑	↑
Bhattacharya et al. 2012	Vitamin E	kontrollierte Studie	↑	↑	↗↗	↗	↑	↗↑
Chaganti et al. 2013	Vitamin E	prospektive Kohortenstudie Fall-Kontroll-Studie	↗↗	→	↑	↗	↑	↗↗
Suantawee et al. 2012	Vitamin E	Vergleichsstudie	↑	↑	↑	↗	↑	↗↑
Benito-Ruiz et al. 2009	Kollagenhydrolysat	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie	↑	↗	↑	↑	↗	↗↑
McAlindon et al. 2011	Kollagenhydrolysat	randomisierte, prospektive doppelblinde, placebokontrollierte Studie	↑	↑	↗	↑	↑	↗
Altman et al. 2001	Ingwer	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Multicenterstudie	↑	↗	↗	↑	↗	↗
Bliddal et al. 2000	Ingwer	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Cross-over Studie	↑	↗	↑	↑	↑	↗
Therkleson 2010	Ingwer	phänomenologische Studie	↑	↗	↑	↑	↑	↗↑
Mozaffari-Khosravi et al. 2016	Ingwer	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie	↑	↑	↑	↗	↑	↑
Blotman et al. 1997	Avocado/Soja-bohne (ASU)	randomisierte, prospektive, doppelblinde, placebokontrollierte Multicenterstudie	↑	↗	↑	↑	↑	↑
Appelboom et al. 2001	Avocado/Soja-bohne (ASU)	randomisierte, prospektive, doppelblinde, placebokontrollierte Studie	↑	↗	↗	↑	↑	↗↗
Maheu et al. 2014	Avocado/Soja-bohne (ASU)	randomisierte, doppelblinde Multicenterstudie	↑	↗	↗	↑	↑	↗↗

Autoren	Thema	Art der Studie	Selection Bias	Performance Bias	Detection Bias	Attrition Bias	Reporting Bias	Total RoB
Winther et al. 2005	Avocado/Sojabohne (ASU)	randomisierte, doppelblinde, Cross-over Studie	↑	↑	↑	↑	↑	↗
Cho et al. 2003	Grünlippmuschel	klinische Multicenterstudie	↗	↑	↑	↗	↑	↗↑
Lau et al. 2004	Grünlippmuschel	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Multicenterstudie	↑	↑	↗	↑	↑	↑
Zawadzki et al. 2013	Grünlippmuschel	randomisierte Studie	↑	↗	↑	↑	↑	↗
Stebbing et al. 2017	Grünlippmuschel	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie	↑	↑	↗	↑	↑	↗
Farid et al. 2010	Passionsfrucht	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie	↑	↑	↑	↑	↑	↗↑
Kuptniratsaikul et al. 2009	Gelbwurz	randomisierte Studie	↑	↑	↗	↑	↗	↗↑
Kentia et al. 2012	Gelbwurz	randomisierte, prospektive, singleblinde Studie	↑	↗	↑	↑	↑	↗
Madhu et al. 2013	Gelbwurz	randomisierte, placebokontrollierte	↑	↑	↑	↑	↑	↗↑
Kuptniratsaikul et al. 2014	Gelbwurz	randomisierte Multicenterstudie	↑	↗	↑	↑	↑	↗↑
Kimmatkar et al. 2003	Weihrauchharz	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Cross-over Studie	↑	↑	↑	↑	↑	↗↗
Sengupta et al. 2010	Weihrauchharz	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie	↑	↑	↑	↗	↑	↗
Vishal et al. 2011	Weihrauchharz	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie	↑	↑	↗	↑	↑	↗↗
Schmid et al. 2000	Salicin	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie	↑	↑	↑	↑	↑	↗↗
Biegert et al. 2004	Salicin	randomisierte, doppelblinde Studie	↑	↗↗	↗	↑	↑	↗↗
Grube et al. 2007	Beinwellwurzel-extrakt	randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Bicercenterstudie	↑	↑	↗	↑	↑	↗↑
Oben et al. 2009	Korkbaum Zitrus-extr.	randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Pilotstudie	↗	↗	↗	↗	↑	↗

Autoren	Thema	Art der Studie	Selection Bias	Performance Bias	Detection Bias	Attrition Bias	Reporting Bias	Total RoB
Mehta et al. 2007	Katzenkralle + Maca-Pflanze	randomisierte, doppelblinde Multicenterstudie	↑	↑	↗	↑	↑	↗↑
Myers et al. 2010	Braune Meeressalze Vitamin B6, Zink Mangan	Komb. Phase I und II open label Pilotstudie	↑	↗↑	↗	↑	↑	↗↑
Stange-Rezende et al. 2006	Infrarotstrahlung eines Kachelofens	randomisierte, kontrollierte Cross-over Studie	↑	↑	↑	↗	↑	↗↑
Denegar et al. 2010	Wärme-, Kälte- und Kontrastbehandlung	randomisierte Studie	↑	↑	↑	↑	↑	↗
Hsieh et al. 2012	Infrarot	randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Studie	↑	↑	↗	↑	↑	↗
Sarsan et al. 2012	Schlamm- + Wärmepackung	prospektive, randomisierte singleblinde Studie	↑	↗	↗	↑	↑	↗↑
Espejo Antúnez et al. 2013	Schlammpackung	offene, prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie	↑	↑	↑	↑	↑	↗↑
Schencking et al. 2013	Wassertherapie Physiotherapie + Komb.	prospektive, randomisierte, dreiarmlige Pilotstudie	↑	↑	↑	↑	↗	↗↑
Falconer et al. 1992	Ultraschall + Bewegungs-therapie	randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie	↑	↑	↗	↗	↑	↗↑
Kozanoglu et al. 2003	Ultraschall	randomisierte, kontrollierte Studie	↑	↑	↗	↑	↑	↑
Özgönel et al. 2009	Ultraschall	randomisierte, placebokontrollierte doppelblinde Studie	↑	↑	↗	↑	↑	↑
Jigami et al. 2012	Physiotherapie	Kohortenstudie	↑	↗	↗	↑	↑	↗↑
Petursdottir et al. 2009	Bewegungstherapie	phänomenologische Studie	(†)	↑	↑	↑	↑	↗↑
Messier et al. 2013	Diät und Bewegung	randomisierte, klinische, singleblinde Studie	↑	↗	↑	↑	↑	↑
Rosedale et al. 2014	Bewegungstherapie	kontrollierte Studie	↑	↗	↑	↑	↑	↗↑
Steinhilber et al. 2016	Bewegungstherapie	randomisierte, klinische Studie	↑	↗	↗	↑	↑	↗↑

4.3 Hyaluronan

Hyaluronan (Synonym zu Hyaluronsäure) wird sowohl intraartikulär als auch oral in Form von Kapseln oder Tabletten angeboten. Diesem Wirkstoff wird daher ein gesondertes Kapitel zugeordnet. Die Therapie mit Hyaluronan gehört zu den symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis (SYSADOA), da es keinen Einfluss auf die Prostaglandinsynthese hat. Hyaluronan wird als symptomlinderndes Agens in der AWMF-Leitlinie zur Gonarthrose aus dem Jahr 2018 genannt (Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie 2018).

4.3.1. Huang et al. (2011), Taiwan

Huang et al. publizierten im Jahr 2011 die prospektive, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Multicenterstudie „Intra-articular injections of sodium hyaluronate (Hyalgan®) in osteoarthritis of the knee. A randomized, controlled, double-blind, multicenter trial in the Asian population“ des Department of Orthopaedic, National Taiwan University and University Hospital Taipei, Taiwan.

Durchführung: In dieser Studie bekamen 200 Gonarthrosepatienten (♂ 48, ♀ 152) mit Kellgren-Lawrence Score II oder III, mittleres Alter 65 Jahre, mittlerer BMI um 25 kg/m², fünf intraartikuläre Injektionen wöchentlich. Nach 25 Wochen wurden die Effekte gemessen, wobei 24 Teilnehmer zwischenzeitlich ausschieden.

Ergebnisse: In der Hyaluronan-Gruppe war über WOMAC und VAS eine signifikant stärkere Schmerzreduktion als in der Placebo-Gruppe zu verzeichnen. Es traten ebenso viel sekundäre Effekte wie in der Placebo-Gruppe auf.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass intraartikuläre Injektionen von Hyaluronan bei asiatischen Gonarthrosepatienten eine nachhaltige Schmerzlinderung und eine Funktionsverbesserung ermöglichten.

RoB: Aufgrund des Studiendesigns liegen weder Selection noch Performance Bias vor, auch Attrition und Reporting Bias sind nicht erkennbar. Lediglich ein Detection Bias ist möglich, weil von Patienten und Beobachter subjektiv die Gesamt-Effektivität eingeschätzt werden. Der Gesamt-RoB ist daher als gering bis mittel einzustufen.

4.3.2. Navarro-Sabaria et al. (2011), Spanien

Navarro-Sabaria et al. publizierten im Jahr 2011 die randomisierte Multicenterstudie „A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA

project“ des Rheumatology Department, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, Spanien (AMELIA=OsteoArthritis Modifying Effects of Long-term Intra-articular Adant).

Durchführung: Es wurden 306 Gonarthrosepatienten (♂ 50, ♀ 156) mit Kellgren-Lawrence Grad II oder III, mittleres Alter 63 Jahre, mittlerer BMI 28 kg/m², in eine Therapie- und eine Placebo-Gruppe aufgeteilt. 103 Patienten sind im Verlauf der Studie ausgeschieden.

Die Therapiegruppe erhielt vier Zyklen zu jeweils wöchentlich fünf intraartikulären Injektionen. Die Autoren werten gemäß OARSI-Kriterien (Osteoarthritis Research Society International) über die VAS nicht die mittlere Schmerzreduktion aus, sondern ermitteln den Anteil der Patienten, welche zum Follow-up-Zeitpunkt eine Schmerzreduktion von 50 %, oder aber eine Kombination von 20 % Schmerzreduktion und 20 % Anstieg in körperlicher Funktionsfähigkeit protokollierten.

Ergebnisse: Hyaluronan Injektionen führten zur Verbesserung der klinischen Symptome der Gonarthrose.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass wiederholte intraartikuläre Injektionen von Hyaluronan nicht nur zur Verbesserung der Gonarthrose Symptome während des Zyklus, sondern auch mindestens ein Jahr nach der letzten Injektion führten.

RoB: Ein Selection Bias wurde durch das Studiendesign vermieden. Ein Performance Bias kann durch die zusätzlich erlaubte Schmerzmedikation erfolgen. Ein Detection Bias kann durch die Auswertung der subjektiven Daten über die VAS entstehen. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel einzustufen.

4.3.3. Rat et al. (2011), Frankreich

Rat et al. publizierten im Jahr 2011 die prospektive Multicenterstudie „National, Multicentre, Prospective Study of Quality of Life in Patients with Osteoarthritis of the Knee Treated with Hylane G-F 20“ des Forschungsinstituts INSERM, Nancy, Frankreich.

Durchführung: In dieser Studie bekamen 300 Gonarthrosepatienten (♂ 118, ♀ 182) mit Kellgren-Lawrence Score II oder III, mittleres Alter 67 Jahre, mittlerer BMI 27 kg/m², einmal pro Woche über sechs Monate intraartikulär hochmolekularers Hyaluronan (Hylan G-F20) ins Knie injiziert. 74 Patienten beendeten vorzeitig die Studie. Als Fragebögen wurde der SF -36 sowie der OAKHQOL (OsteoArthritis Knee and Hip Quality Of Life) zur Auswertung verwendet.

Ergebnis: Signifikante Verbesserung der Lebensqualität.

Schlussfolgerung: In einem Vergleich mit den Ausgangswerten der Probanden stellten die Autoren eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität bereits nach drei bis sechs

Monaten fest, insbesondere der physischen und psychischen Gesundheit sowie des Soziallebens.

RoB: Ein Selection Bias kann vorhanden sein, da nicht ersichtlich ist, wie die Patienten ausgewählt wurden. Ein Performance Bias ergibt sich zusammen mit einem Detection Bias durch die Auswertung subjektiver Patientenangaben. Ein Attrition Bias soll zwar durch die ITT-Analyse vermieden werden, jedoch scheint das zweifelhaft, da nicht ersichtlich ist, wie die publizierten Prozentzahlen zustande kommen. So erscheint ein Reporting Bias als wahrscheinlich. Der Gesamt-RoB ist daher als hoch einzustufen.

4.3.4. Vincent et al. (2013), USA

Vincent et al. publizierten im Jahr 2013 die prospektive Kohortenstudie „Functional Pain, Functional Outcomes, and Quality of Life after Hyaluronic Acid Intra-Articular Injection for Knee Osteoarthritis“ des Interdisciplinary Center for Musculoskeletal Training and Research, Department of Orthopaedics and Rehabilitation, University of Florida, USA.

Durchführung: Die Studie wurde mit 53 Gonarthrosepatienten (♂ 18, ♀ 35) mit Kellgren-Lawrence Score II durchgeführt. 34 Teilnehmer (mittleres Alter 60,3 Jahre, mittlerer BMI 34,7 kg/m²) bekamen je drei intraartikuläre Injektionen von Hyaluronan ins Knie im Abstand von einer Woche und wurden mit einer „Noninjection Group“ mit 19 Teilnehmern (mittleres Alter 69,1 Jahre, mittlerer BMI 30,7 kg/m²) verglichen. Eine Aussage über das Ausschließen von Patienten vor Studienende wurde nicht gemacht. Zur Beurteilung dieser Parameter wurden WOMAC und der SF-36 Score verwendet.

Ergebnis: Nach sechs Monaten zeigte sich eine signifikante Schmerzreduktion, größere Schrittlänge, höhere Vitalität und Ganggeschwindigkeit als in der Vergleichsgruppe.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass die intraartikulären Injektionen von Hyaluronan zur Verbesserung von Schmerzen, Bewegung und Funktion führten.

RoB: Ein Selection Bias ist wahrscheinlich, da nicht ersichtlich ist, wie die Patienten ausgewählt werden. Ein Performance Bias ergibt sich durch die Tatsache, dass alle Patienten zusätzliche Co-Medikationen einnehmen konnten. Ein Detection Bias kann durch die Auswertung durch nur einen Mediziner sowie die Aufnahme subjektiver Daten zustandekommen. Ein Attrition Bias ist vorhanden. Ein Reporting Bias kann nicht erkannt werden. Der Gesamt-RoB ist daher als hoch einzustufen.

4.3.5. Khalaj et al. (2014), Malaysia

Khalaj et al. publizierten im Jahr 2014 die Studie „Effect of intra-articular hyaluronic injection on postural stability and risk of fall in patients with bilateral knee osteoarthritis“ der University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia.

Durchführung: Hier wurden 50 Gonarthrosepatienten (♂ 14, ♀ 36) mit Kellgren-Lawrence Grad II oder III, mittleres Alter 58 Jahre, mittlerer BMI 29,76 kg/m², in eine Therapiegruppe und eine Kontrollgruppe aufgeteilt. 25 Probanden wurden fünf wöchentliche intraartikuläre Hyaluronan-Injektionen verabreicht. Das Ergebnis wurde mit einer Non-injection-Kontrollgruppe verglichen. Die Autoren analysierten das Sturzrisiko über den TUG-Balance-Test und die Haltungstabilität über den BSS-Stabilitäts-Index (Biodex Stability System) Test. In dieser Studie waren keine anderen Analgetika während der Dauer der Studie erlaubt. Alle Teilnehmer schlossen die Studie ab.

Ergebnis: Eine Verbesserung von Sturzrisiko und Haltungstabilität wurde in der Therapiegruppe festgestellt.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass Patienten mit bilateraler milder und mittelschwerer Gonarthrose von den intraartikulären Hyaluronan-Injektionen in Bezug auf die Haltungstabilität und Sturzrisiko profitierten.

RoB: Aufgrund der Nicht-Randomisierung liegt hier ein Selection Bias vor. Einem Performance sowie einem Detection Bias sollte durch zwei unabhängige Beobachter entgegengewirkt werden. Ein Detection Bias ist jedoch durch die subjektive Bewertung sowie zufälliges Patientenverhalten bei den Tests gegeben. Attrition und Reporting Bias sind nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel bis hoch einzustufen.

4.3.6. Wang et al. (2011), Australien

Wang et al. publizierten im Jahr 2011 die prospektive einfachblinde Pilotstudie „Effects of Hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial“ des Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Monash University, Alfred Hospital, Melbourne, Australien.

Durchführung: Die Autoren untersuchten die Wirkung von Hyaluronan auf die Knorpelbeschaffenheit. Hierbei wurden bei 78 Gonarthrosepatienten (♂ 45, ♀ 33) mit Kellgren-Lawrence Grad II oder III, mittleres Alter 61 Jahre, mittlerer BMI 29 kg/m² mithilfe von MRT das Knorpelvolumen sowie Knorpeldefekte im Intervall von 12 und 24 Monaten nach insgesamt 12 Injektionen Hyaluronan (Hylan G_F 20) untersucht. Es zeigten sich in der

Therapiegruppe signifikant geringere Defekte sowie geringere Volumenverluste. 23 Patienten beendeten vorzeitig die Studie.

Ergebnis: Intraartikuläre Injektionen von Hylan G-F 20 bei Patienten mit symptomatischer Gonarthrose wirkten sich positiv auf die Knorpelerhaltung aus, gemessen am Knorpelvolumen und Knorbeldefekte.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass über Hylan G-F 20 eine weitere Bewertung in größeren klinischen Studien als mögliche Behandlungsmethode erfolgen sollte.

RoB: Ein Selection Bias ist aufgrund des nicht-verblindeten nicht-randomisierten Studiendesigns gegeben. Ein Performance Bias ergibt sich durch unterschiedliche individuelle Co-Medikationen. Demgegenüber ist ein Detection Bias sehr gering, da objektive Analysen über MRT mithilfe von zwei Fachärzten durchgeführt werden. Ein Attrition Bias kann angenommen werden, ein Reporting Bias ist erkennbar, da angekündigte Daten im Ergebnisteil nicht aufgeführt werden mit dem Hinweis, sie hätten das Ergebnis nicht beeinflusst. Der Gesamt-RoB ist daher mittel bis hoch einzustufen.

4.3.7. van Tiel et al. (2013), Niederlande

Van Tiel et al. publizierten im Jahr 2013 die klinische Studie „Delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) shows no change in cartilage structural composition after viscosupplementation in patients with early-stage knee osteoarthritis“ des Department of Orthopaedic Surgery, Erasmus MC, University Medical Center, Rotterdam, Niederlande.

Durchführung: Die Autoren untersuchten die Wirkung von Hyaluronan auf die Knorpelbeschaffenheit. Hierbei wurden bei 20 Gonarthrosepatienten (♂ 12, ♀ 8) mit Kellgren-Lawrence Grad I oder II, mittleres Alter 48 Jahre, mittlerer BMI 29 kg/m², mithilfe von MRT nach insgesamt drei Injektionen Hyaluronan (Hylan G_F 20) untersucht. Alle Teilnehmer schlossen die Studie ab.

Ergebnis: Bei 20 Patienten mit frühen Arthrostadien zeigte sich keine Wirkung der Hyaluronan Injektionen auf die Knorpelbeschaffenheit in MRT-Messungen nach 14 Wochen nach der letzten Injektion. Wohingegen sich alle Werte des „knee injury and osteoarthritis outcome score (KOOS)“ verbesserten.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass Hyaluronan Injektionen keinen Einfluss auf die Knorpelstruktur im Frühstadium der Arthrose haben. Allerdings konnte eine Linderung der Beschwerden festgestellt werden.

RoB: Ein Selection und Performance Bias ergeben sich durch das Studiendesign ohne Vergleichsgruppe und ohne Verblindung. Es ist nicht ersichtlich, wie die Rekrutierung erfolgte.

Ein Detection Bias kann durch die Auswertung über nur einen Radiologen zustande kommen, wird andererseits aufgrund der Analyse objektiver MRT-Daten gering gehalten. Ein Attrition Bias ist nicht vorhanden, ein Reporting Bias nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher mittel bis hoch einzustufen.

4.3.8. van der Weegen et al. (2015), Niederlande

Van der Weegen et al. publizierten im Jahr 2015 die randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Multicenterstudie „No difference between intra-articular injection of hyaluronic acid and placebo for mild to moderate knee osteoarthritis: a randomized, controlled, double-blind trial“ des Department of Orthopedic Surgery, St. Anna hospital, Geldrop, The und des Department of Orthopedic Surgery, Elkerliek hospital, Helmond, Niederlande.

Durchführung: Die Studie wurde mit 196 Gonarthrosepatienten (♂ 99, ♀ 93) mit Kellgren-Lawrence Score I-II durchgeführt. 99 Teilnehmer (mittleres Alter 58,7 Jahre, mittlerer BMI 28,6 kg/m²) bekamen je drei intraartikuläre Injektionen von Fermatron Plus, einem neuen Hyaluronan-Präparat ins Knie und wurden mit einer Placebogruppe mit 97 Teilnehmern (mittleres Alter 60,1 Jahre, mittlerer BMI 29,3 kg/m²) verglichen. Alle 196 Ergebnisse wurden analysiert, dabei beendeten vier Patienten die Studie vorzeitig.

Ergebnis: Es wurden keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen im WOMAC, VAS verzeichnet. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten während der Studie nicht auf.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass die Studie die klinische Praxis genau widerspiegelt und das Ergebnis auf eine größere klinische Patientenpopulation übertragbar ist.

RoB: Ein Selection Bias wird durch das Studiendesign vermieden. Ein Performance Bias kann durch die Limitierung einer definierten Zusatzmedikation und ansonsten identischer Vorgehensweise ausgeschlossen werden. Ein Detction Bias kann durch die Aufnahme subjektiver Daten erfolgen, ein Attrition Bias wird durch die ITT-Analyse ausgeschlossen. Ein reporting Bias kann nicht erkannt werden. Der Gesamt-RoB ist daher als gering einzuschätzen.

4.3.9. Kearey et al. (2017), Australien

Kearey et al. publizierten im Jahr 2017 die Multicenter-Beobachtungsstudie „LOBRAS Study Group. Improvement in condition-specific and generic quality of life outcomes in patients with knee osteoarthritis following single-injection Synvisc: results from the LOBRAS study“ der University of Queensland, Brisbane, Australien.

Durchführung: Die Studie wurde mit 131 Gonarthrosepatienten (♂ 44, ♀ 87) mit Kellgren-Lawrence Score I-IV; mittleres Alter 60,2 Jahre, mittlerer BMI 30,6 kg/m², durchgeführt. 12 Probanden wurden aufgrund unvollständiger Daten ausgeschlossen. Die Autoren überprüften den Effekt der einmaligen (single-injection) Viskosupplementation über Hyaluronan (Synvisc-One) über einen Zeitraum von 52 Wochen. Follow-up-Untersuchungen wurden nach drei und sechs Monaten sowie 52 Wochen durchgeführt. Als Analysemethoden wendeten die Autoren WOMAC und SF-36 an und prüften das Auftreten von Nebenwirkungen.

Ergebnis: Signifikante Verbesserungen in allen WOMAC- und SF-36 - items sowie dem Health Utilities Index (HUI3) als Maß der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Testgruppe verzeichnet. Es gab wenige Patienten mit Nebenwirkungen.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass die Wirksamkeit von Synvisc-One durch die Studie bewiesen wurde und vorherige Beobachtungen bestätigt. Zu den Einschränkungen dieser Studie gehörten das Fehlen einer Verblindung.

RoB: Ein Selection Bias besteht, da die Studienteilnehmer von 22 unterschiedlichen Ärzten anhand Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt werden. Hier können subjektive Einflüsse entstehen. Ein Performance Bias kommt durch fehlende Verblindung zustande. Aufgrund der subjektiv erhobenen Daten besteht ein Detection Bias. Einem Attrition Bias wird durch die Bildung einer ITT-Gruppe entgegengewirkt. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist als hoch einzustufen.

4.3.10. Henrotin et al. (2017), Belgien, Frankreich

Henrotin et al. publizierten im Jahr 2017 eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Pilotstudie „Reduction of the Serum Levels of a Specific Biomarker of Cartilage Degradation (Coll2-1) by Hyaluronic Acid (KARTILAGE® CROSS) Compared to Placebo in Painful Knee Osteoarthritis Patients: the EPIKART Study, a Pilot Prospective Comparative Randomized Double Blind Trial“ aus Lüttich, Belgien und Paris, Frankreich.

Durchführung: In der Studie wurde die Wirkung von Hyaluronan, hier KARTILAGE® CROSS, welches den Zusatz Mannitol als Antioxidans enthält, auf die Entwicklung des Biomarkers für den Knorpelabbau Coll2-1 überprüft. Es wurden 81 Gonarthrosepatienten (♂ 25, ♀ 56) im mittleren Alter von 65 Jahren, mittlerer BMI 29,9 kg/m², Kellgren-Lawrence Scores II und III, randomisiert. Zusätzliche Schmerz- sowie chondroprotektive Medikation wurde während der Studie toleriert. Fünf Auswerte-Teams waren involviert. Die Patienten erhielten eine Injektion des Testprodukts, der Vergleich erfolgte mit einer Placebogruppe unter Kochsalzlösung. Vier Patienten beendeten vorzeitig die Studie.

Ergebnis: Nach 90 Tagen wiesen die Probanden der Hyaluronangruppe signifikant weniger an Coll2-1 im Serum auf als die Probanden der Placebogruppe.

Schlussfolgerung: Die Viskosupplementierung wurde von den Autoren als wirksam angesehen.

RoB: Aufgrund des Studiendesigns mit automatisch generiertem Randomisierungsplan und Verblindung liegt kein Selection Bias vor. Allerdings entsteht ein Performance Bias durch das Erlauben zusätzlicher Medikationen. Ein Detection Bias wird zum größten Teil durch die objektive Analyse vermieden, wobei auch kein Reporting Bias zu erkennen ist. Der Gesamt-RoB ist daher als gering bis mittel einzustufen.

4.4 Fettsäuren

4.4.1. Baker et al. (2012), USA

Baker et al. publizierten im Jahr 2012 die Multicenter-Kohortenstudie „Association of plasma n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids with synovitis in the knee: the MOST study“ (MOST = Multicenter Osteoarthritis Study) der Boston University Clinical Epidemiology Research and Training Unit, Boston, USA.

Durchführung: Die Autoren untersuchten die Korrelation zwischen Fettsäure-Gehalten im Blutplasma und Synovitis im Knie. Untersucht wurden 535 Patienten (50 % Frauen) mit Kellgren-Lawrence Score I-III, mittleren Alter von 59,9 Jahren und einem durchschnittlichen BMI von 29,5 kg/m². Ausgewertet wurden die Daten von 472 Teilnehmern, die vollständige Daten zu Synovitis, Knorpelmorphologie - durch ein Kontrastmittel unterstütztes MRT (Magnetresonanztomographie) - und Plasmaphosphorlipide aufwiesen.

Ergebnis: Die Auswertung der Studie zeigte, dass höhere Plasmagehalte an Arachidonsäure, einer vierfach-ungesättigten Fettsäure, mit Synovitis einhergingen, aber nicht mit Knorpelverlust. Geringer patellofemorale Knorpelverlust korrelierte mit hohen ω -3-Fettsäuregehalten, jedoch nicht mit tibiofemoralem Knorpelverlust. Des Weiteren wurde eine positive Korrelation zwischen ω -6-Fettsäuregehalten und Synovitis verzeichnet und damit die Theorie der proinflammatorischen Wirkung von ω -6-Fettsäuren unterstützt.

Schlussfolgerung: Die Autoren äußerten die Vermutung, dass positive systemische Fettsäuregehalten mit strukturellen Veränderungen zusammenhängen könnten, dies jedoch Gegenstand weiterer Forschungen sein sollte.

RoB: Ein Selection Bias liegt vor, da es sich um eine Kohortenstudie handelt. Die übrigen Fehlerquellen werden durch das Studiendesign, zwei unabhängige Radiologen mit

Verblindung der Daten sowie der objektiven Auswertung der am Ende vorhandenen Daten vermieden. Der Gesamt-RoB ist daher als sehr gering einzustufen.

4.4.2. Essouiri et al. (2017), Marokko

Essouiri et al. publizierten im Jahr 2017 die randomisierte, kontrollierte Studie „Effectiveness of Argan Oil Consumption on Knee Osteoarthritis Symptoms: A Randomized Controlled Clinical Trial“ der University of Sidi Mohamed Ben Abdellah, Marokko.

Durchführung: Die Studie hatte das Ziel, den Effekt von Arganöl auf Schmerz, Funktionsfähigkeit und Gehstrecke bei 100 Gonarthrosepatienten mit Kellgren-Scores II und III zu untersuchen. Zur Auswertung wurden Interview, VAS, WOMAC und Lequesne-Index herangezogen. 51 Probanden (93 % Frauen) im mittleren Alter von 58 Jahren, mittlerer BMI 29,5 kg/m², erhielten über 8 Wochen einmal täglich 30 ml Arganöl. Der Vergleich der Ergebnisse wurde mit einer Kontrollgruppe ohne Behandlung durchgeführt. Außer der Schmerzmedikation wurde während des Tests auch die Einnahme chondroprotektiver Agenzien fortgesetzt. Alle Patienten beendeten die Studie.

Ergebnis: Nach acht Wochen zeigten sich in allen klinischen Parametern, mit Ausnahme der Steifheit, über WOMAC signifikante Verbesserungen in der Testgruppe.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass Arganöl sicher und effizient zur Verbesserung der klinischen Symptome der Gonarthrose ist.

RoB: Aufgrund der Randomisierung liegt kein Selection Bias vor. Aufgrund der Tatsache, dass die Patienten unterschiedliche Art und Anzahl von Zusatzmedikationen weiterhin anwenden konnten, ergibt sich ein Performance Bias. Aufgrund der Durchführung von Interviews besteht das Risiko für ein Detection Bias. Eine Attrition sowie ein Reporting Bias sind nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel einzustufen.

4.4.3. Stammers et al. (1992), England

Stammers et al. publizierten im Jahr 1992 die randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie „Efficacy of Cod Liver Oil as an Adjunct to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Treatment in the Management of Osteoarthritis in General Practice“ der St George's Hospital Medical School, London, England.

Durchführung: Die Autoren verabreichten täglich Dorsch-Leber-Öl, welches 786 mg Eicosapentaensäure enthielt, und Olivenöl (Placebo) als Zusatz zu NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drugs). Untersucht wurden 86 Patienten, mittleres Alter 68 Jahre, mit Arthrose an mehreren Gelenken (bei 76 Patienten radiologisch bestätigt), deren

Erkrankungsdauer im Mittel 15,5 Jahre betrug. Alle vier Wochen kontrollierte der Hausarzt das Beschwerdebild, wobei 22 Probanden zwischenzeitlich ausschieden. Zur Auswertung wurden Blutbild und VAS, die bekannte visuelle analog Skala zur Messung von subjektiver Schmerzempfindung, sowie persönliche Schmerz- und Nebenwirkungstagebücher der Probanden verwendet. Zum Mittleren BMI oder Kellgren-Lawrence Score wurden keine Angaben gemacht.

Ergebnis: Nach 24 Wochen zeigten sich keine signifikanten antiinflammatorischen Wirkungen.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass die Wirkung von Fischöl für Ärzte und Patienten kein Nutzen hat.

RoB: Aufgrund des Studiendesigns einer randomisierten Doppelblindstudie liegt kein Selection Bias vor. Ein Performance Bias resultiert aufgrund der erlaubten Co-Medikation, die lediglich dokumentiert, aber nicht in der Auswertung berücksichtigt wird. Die Datenerhebung sowie die Auswertung bergen Verzerrungsrisiken, da zum einen persönliche Fragebögen der Patienten geführt und ausgewertet werden (response Bias), zum anderen Interviews durch denselben Arzt erhoben werden, der auch die Patienten ausgewählt und betreut hat (interviewer Bias) (Pannucci et al. 2010). Ein Attrition Bias liegt vor, da nur die per protocol-Probanden in die Auswertung einbezogen werden. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als hoch einzustufen.

4.5 Chondroitinsulfat

4.5.1. Verbruggen et al. (1998), Belgien

Verbruggen et al. publizierten im Jahr 1998 die randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie „Chondroitin sulfate: S/DMOAD (structure/disease modifying anti-osteoarthritis drug) in the treatment of finger joint OA“ des Department of Rheumatology, Ghent University Hospital, Belgien.

Durchführung: Die Autoren verglichen die orale Einnahme von dreimal täglich 400 mg Chondroitinsulfat (Condrosulf, Ursprung Rind) mit der Einnahme von Placebo bei 119 Patienten. Alle 119 Patienten wurden über drei Jahre beobachtet. Angaben über BMI, mittleres Alter oder Geschlechtsverteilung der Probanden wurden nicht gemacht.

Ergebnis: Bei Kontrollen im Röntgenbild nach ein, zwei und drei Jahren fanden die Autoren in der Reihe der anatomischen Phasen 'N' (not affected), 'S' (classical OA), 'J' (loss of joint space), 'E' (erosive OA) and 'R' (remodeled joint) bei Chondroitinsulfat Gabe signifikant weniger Patienten mit erosiver Fingergelenksarthrose.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass während und nach den "Erosiven-Phasen" die Gelenke umgestaltet werden und noduläre Deformitäten zeigen, charakteristisch sind hierfür Heberden- und Bouchard- Knoten. Die behandelten Patienten wurden durch die Einnahme von Chondroitinsulfat davor geschützt.

RoB: Ein Selection Bias ist aufgrund des Studiendesigns nicht vorhanden. Ein Performance Bias kann durch nicht näher erläuterte Co-Medikationen einfließen. Ein Detection Bias wird durch objektive Auswertung von Röntgenbildern vermieden, während ein Attrition Bias wahrscheinlich ist. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als gering bis mittel einzustufen.

4.5.2. Bucsi et al. (1998), Ungarn

Bucsi et al. publizierten im Jahr 1998 die randomisierte Doppelblindstudie „Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYS-ADOA) in the treatment of knee osteoarthritis“ des Orthopaedic Department, Semmelweis Medical University Budapest, Ungarn.

Durchführung: Die Autoren verglichen die Einnahme von Chondroitinsulfat (Condrosulf, Rind) und Placebo bei 80 Patienten, Kellgren-Score I bis III, im Alter zwischen 39 und 83 Jahren. Weiteren Angaben über die Probanden wurden nicht gemacht.

Ergebnis: Eine orale Gabe von 400 mg Chondroitinsulfat zweimal täglich über sechs Monate zeigte eine signifikante Verbesserung im Lequesne-Index, in der VAS und der Gehzeit bei einer Strecke von 20 Metern.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass Chondroitinsulfat, unabhängig von Erkrankungsschwere und Lage (monolateral oder bilateral) ein gut verträgliches Medikament bei Gonarthrosepatienten ist.

RoB: Ein Selection Bias wird durch das Studiendesign vermieden. Ein Performance Bias kann aufgrund individueller Paracetamol-Co-Medikation vorliegen. Ein Detection Bias kann sich durch die Aufnahme subjektiver Patientenangaben aufbauen. Ein Attrition Bias kann vorliegen, ein Reporting Bias ist nicht vorhanden. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel einzustufen.

4.5.3. Uebelhart et al. (2004), Schweiz

Uebelhart et al publizierten im Jahr 2004 die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Multicenterstudie „Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo“ des Department of Rheumatology, Institute of Physical Medicine, University Hospital Zürich, Schweiz.

Durchführung: 110 Gonarthrosepatienten (♂ 21, ♀ 89) mit Kellgren-Lawrence Score I bis III, mittleres Alter 63 Jahre, mittlerer Gewicht 76 kg, bekamen 800 mg Chondroitinsulfat (Condrosulf, Rind) täglich über jeweils drei Monate in zwei Zyklen pro Jahr verabreicht.

Ergebnis: Es präsentierte sich in der Auswertung eine signifikante Reduzierung des Lequesne-Index, geringer Verbrauch des Analgetikums Paracetamol aber keine Veränderung des femorotibialen Gelenkspalts in der Testgruppe, röntgenologisch bei voll ausgestrecktem belastetem Knie ausgewertet.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, das Schmerzen und Kniefunktion durch die intermittierende orale Behandlung mit Condrosulf verbessert werden. Es aber weitere Untersuchungen erfordert, um die strukturverändernde Wirkung von Condrosulf zu beweisen.

RoB: Ein Selection Bias wird durch die Randomisierung vermieden. Ein Performance Bias kann durch die individuell erlaubte Co-Medikation zustandekommen. Ein Detection Bias kann durch die Aufnahme subjektiver Patientenangaben generiert werden, wird hier aber durch die zusätzliche Analyse radiologischer Parameter abgeschwächt. Ein Attrition Bias wird durch das ITT-Verfahren ausgeschlossen. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als gering-mittel einzustufen.

4.5.4. Clegg et al. (2006), USA

Clegg et al. publizierten im Jahr 2006 die placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde Multicenterstudie „Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis“ des Division of Rheumatology, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, USA.

Durchführung: Die Autoren untersuchten die Wirkstoffverabreichung von Glucosamin oder Chondroitinsulfat, sowie die Kombination aus beiden Wirkstoffen, in 16 Zentren mit 1.583 Gonarthrosepatienten (♂ 568, ♀ 1015) mit Kellgren-Lawrence Score II-III, mittleres Alter 58,6 Jahre, mittlerer BMI 31,7 kg/m². Zum Vergleich dienten eine Placebo Gruppe und eine Celecoxib Gruppe. Bis zur Auswertung schieden 325 Probanden aus der Studie aus.

Ergebnis: In der Auswertung zeigte sich, dass die einzelne Wirkstoffverabreichung von Glucosamin oder Chondroitinsulfat über 24 Wochen verabreicht, keinen Erfolg erbringt. Die Kombinationsanwendung von beiden Substanzen dagegen weist signifikante Wirkungen auf, vor allem bei Patienten mit stärkeren Schmerzen. Die Auswertung erfolgte gemäß OARSI-Kriterien über die Ansprechrate der Patienten, sowie mittels WOMAC, SF 36 und VAS.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass Glucosamin und Chondroitinsulfat allein oder in Kombination die Schmerzen nicht in der Gesamtgruppe reduzierten. Allerdings deuten

explorative Analysen darauf hin, dass die Kombination von Glucosamin und Chondroitinsulfat in der Patientengruppe mit mittelschweren bis schwere Knieschmerzen wirksam sein kann.

RoB: Ein Selection Bias wird bei Clegg et al. durch das Studiendesign vermieden. Ein Performance Bias ist jedoch aufgrund erlaubter Co-Medikationen gegeben. Ein Detection Bias kann durch die Auswertung subjektiver Patientenangaben vorliegen. Ein Attrition Bias und ein Reporting Bias sind nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel einzustufen.

4.5.5. Kahan et al. (2009), Frankreich

Kahan et al. publizierten im Jahr 2009 die doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Multicenterstudie „Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: The study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial“ der University of Paris Descartes, and Cochin Hospital, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Frankreich.

Durchführung: Die Autoren beobachteten über 24 Monate 622 Gonarthrosepatienten (♂ 425, ♀ 197). Die Studienteilnehmer, mittleres Alter 63 Jahre, mittlerer BMI 28 kg/m², litten durchschnittlich schon seit sieben Jahren unter Arthrose, mit einem Kellgren Grad I-III. Im Verlauf erhielten 313 Patienten Placebos und 309 Patienten bekamen einmal täglich Chondroitinsulfat (Condrosulf, Rind). Die Gelenkspaltweite, Kennzeichen für Progression, wurde radiologisch vermessen, die Schmerzen in VAS sowie WOMAC notiert, wobei zwischenzeitlich 199 Patienten aus der Studie ausschieden.

Ergebnis: Es zeigten sich weniger Progressionen der Gelenkspalt-Verringerung sowie eine signifikante Schmerzreduktion bei den 309 Teilnehmern mit Chondroitinsulfat.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass weitere Studien mit längerer Nachbeobachtung gerechtfertigt sind, um die positiven strukturellen Veränderungen im Zusammenhang mit Chondroitinsulfat zu bewerten.

RoB: Ein Selection Bias wird hier durch das Studiendesign vermieden. Ein Performance Bias liegt durch erlaubte Co-Medikation vor. Ein Detection Bias wird nicht nur durch die objektive Analyse, sondern auch durch Verblindung sowie Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse vermieden. Ein Attrition Bias wird durch die ITT-Analyse umgangen, ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als gering bis mittel einzustufen.

4.5.6. Railhac et al. (2012), Frankreich

Railhac et al. publizierten im Jahr 2012 die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Multicenter-Pilotstudie „Effect of 12 months treatment with chondroitin sulfate on cartilage

volume in knee osteoarthritis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI“ des Service Central de Radiologie et d'Imagerie Médicale, Hôpital Purpan, Toulouse, Frankreich.

Durchführung: Die Autoren beobachteten mittels MRT-Analysen das Knorpelvolumen von 48 Gonarthrosepatienten. Es bekamen 25 Probanden Chondroitinsulfat oral verabreicht, die anderen Probanden ein Placebo. Ausgewertet wurden 43 Patienten (♂ 28, ♀ 15) mit Kellgren-Lawrence II-II Score, mittleres Alter 65 Jahre, mittlerer BMI 28 kg/m².

Ergebnis: Nach 48 Wochen verbesserten sich die Symptome in beiden Gruppen. Es zeigte über MRT-Analyse eine Zunahme des Knorpelvolumens nach Chondroitinsulfat-Gabe (Struc-tum®) über 48 Wochen im Vergleich zu Placebo. Die Autoren betrachteten außer Knorpelvo-lumen weitere Faktoren wie Gelenkspalt, Muskel-, Bandverletzungen und Synovitis, allerdings zeigten sich hier keine Unterschiede zum Ausgangswert.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass eine MRT-Analyse ein wichtiges Instru-ment zur Beurteilung der Wirksamkeit von krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln wie Struc-tum® ist. Eine größere Studie mit strengeren Kriterien für die Auswahl der Patienten wäre nütz-lich.

RoB: Ein Selection Bias wird durch das Studiendesign vermieden. Der Performance Bias ist aufgrund der erlaubten Co-Medikation zwar gegeben, wird aber durch eine Limitierung, d.h. keine Medikation zwei Tage vor der Messung, vermindert. Ein Detection Bias kann durch die Aufnahme subjektiver Daten einfließen, wird hier jedoch durch die zusätzliche Analyse objek-tiver Daten verringert. Ein Attrition Bias ist infolge der ITT-Auswertung nicht vorhanden. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als gering bis mittel einzustufen.

4.5.7. Zegels et al. (2013), Belgien

Zegels et al. publizierten im Jahr 2013 die doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie „Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study“ des Métabolisme Osseux, Centre Hospitalier Universitaire du Centre Ville Brull, Lüttich, Belgien.

Durchführung: In der Studie wurde nicht nur die Wirkung von Placebo und Chondroitinsulfat (Condrosulf, Rind) sondern auch die Dosierung verglichen. 353 Studienteilnehmer (♂ 125, ♀ 228) mit Gonarthrose, mittleres Alter 65,2 Jahre, mittlerer BMI 28,6 kg/m², wurden in verschie-dene Gruppen aufgeteilt und bekamen täglich oral 1 x 1200 mg oder 3 x 400 mg

Chondroitinsulfat oder Placebo. Angaben zum Kellgren-Lawrence Score wurden nicht gemacht. Es schieden 45 Probanden vor Studienende aus.

Ergebnis: Nach drei Monaten zeichnete sich kein Unterschied zwischen den verschiedenen Dosierungen von Chondroitinsulfat ab, jedoch bei beiden Gruppen eine signifikante Verbesserung von VAS und Lequesne-Index gegenüber der Placebogruppe.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass die Vorteile der Chondroitinsulfat-Einnahme, beobachtet über einen Zeitraum von drei Monaten, bewiesen sind.

RoB: Ein Selection Bias wird durch das Studiendesign vermieden. Der Performance Bias aufgrund erlaubter Co-Medikation wird durch die Limitierung, diese Medikation zehn Stunden vor einer Messung abzusetzen, verringert. Ein Detection Bias kann durch die Aufnahme subjektiver Patientenangaben vorliegen. Ein Attrition Bias wird durch das ITT-Verfahren vermieden. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als gering bis mittel einzustufen.

4.5.8. Reginster et al. (2017), Belgien, Schweiz, Polen, Tschechien

Reginster et al. publizierten im Jahr 2017 die randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde 3-Arm-Studie aus: „Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT)“ aus Belgien, Schweiz, Polen und der Tschechischen Republik.

Durchführung: Die Autoren untersuchten 604 Gonarthrosepatienten (♂ 136, ♀ 468) mit Kellgren-Lawrence Score I-IV, mittleres Alter 65,6 Jahre, mittlerer BMI 30 kg/m². Die Probanden bekamen 800 mg Chondroitinsulfat in Form von Condrosulf (Rind) über sechs Monate einmal täglich verabreicht und wurden mit einer Celoxib- und einer Placebo- Gruppe verglichen. Zur Auswertung kamen VAS, Lequesne-Index Minimal-Clinically Important Improvement (MCII), und Patient Acceptable Symptom State (PASS), zum patientenberichteten Wohlbefinden. 99 Patienten verließen vorzeitig die Studie.

Ergebnis: Die Autoren fanden zwar signifikante Verbesserungen in allen Parametern gegenüber dem Placebo, aber keine Unterschiede zwischen den Gruppen im Test von Chondroitinsulfat bzw. Celecoxib.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass 800 mg/Tag Chondroitinsulfat in pharmazeutischer Qualität dem Placebo überlegen ist und der Celecoxib-Wirkung ähnelt bei Schmerzlinderung und Verbesserung der Funktion. Bei symptomatischen Gonarthrosepatienten sollte Chondroitinsulfat als „firstline Treatment“ eingesetzt werden.

RoB: Ein Selection Bias wird durch das Studiendesign vermieden. Ein Performance Bias kann aufgrund der erlaubten Co-Medikation vorliegen. Ein Detection Bias kann durch die Aufnahme subjektiver Patientenangaben resultieren. Ein Attrition Bias wird durch das ITT-Verfahren verhindert. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als gering bis mittel einzustufen.

4.6 Glucosamin

4.6.1. Reichelt et al. (1994), Deutschland

Reichelt et al. publizierten im Jahr 1994 die randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie „Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. A randomised, placebo-controlled, double-blind study“ der Universität Freiburg, Deutschland.

Durchführung: Die Autoren beobachteten 155 Gonarthrosepatienten (♂ 54, ♀ 101), mit Kellgren-Lawrence -Score I-III, mittleres Alter 56,5 Jahre, mittlerer BMI 25,5 kg/m². Sie injizierten 400 mg Glucosaminsulfat (Dona, Chitin/Meerestiere) zweimal wöchentlich intramuskulär über sechs Wochen und verglichen die Auswirkungen mit einer Placebogruppe, wobei 13 Probanden die Studie vorzeitige verließen.

Ergebnis: Die Auswertung zeigte eine signifikante Erniedrigung des Lequesne-Index in der Glucosamin-Gruppe.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, das Glucosamin sowohl lokal und systemisch gut verträglich ist und eine signifikante Verbesserung des Lequesne-Index bewiesen wurde.

RoB: Ein Selection Bias wird durch das Studiendesign vermieden. Ein Performance Bias kann aufgrund der möglichen Paracetamol-Einnahme bei starken Schmerzen resultieren, wird jedoch gegenüber anderen Studien durch die Tatsache verringert, dass andere Medikationen speziell bezogen auf Arthrose nicht erlaubt waren. Ein Detection Bias kann durch die Aufnahme subjektiver Patientendaten einfließen. Ein Attrition Bias kann vorliegen, da nicht ersichtlich ist, ob eine ITT-Analyse gemacht wurde. Ein Reporting Bias ist nicht ersichtlich. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel einzustufen.

4.6.2. Reginster et al. (2001), Belgien

Reginster et al. publizierten im Jahr 2001 die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, „Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial“ der Bone and Cartilage Metabolism Research Unit (WHO

Collaborating Center for Public Aspects of Osteoarticular Disorders) der Universität Lüttich, Belgien.

Durchführung: Die Autoren beobachteten 212 Gonarthrosepatienten (♂ 73, ♀ 162), mit Kellgren-Lawrence Score II-III, mittleres Alter 65,5 Jahre, mittlerer BMI 27 kg/m². Den Teilnehmern wurde drei Jahre lang 1500 mg/d Glucosaminsulfat (Dona, Chitin/Meerestiere) oral verabreicht. Als Nachweis diente die röntgenologische Beurteilung des Gelenkspalts und die WOMAC-Ergebnisse im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Ergebnis: Bei der Auswertung zeigte sich eine signifikante Besserung der Gonarthrose und der Erhalt der Knorpelmasse bei gleichzeitig guter Verträglichkeit.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass die Knorpelveränderung und symptomverändernde Wirkungen von Glucosaminsulfat darauf hindeuten, dass es sich um ein progressionsverlangsamendes Mittel bei Gonarthrose handelt.

RoB: Ein Selection Bias liegt aufgrund des Studiendesigns nicht vor. Ein Performance Bias kann infolge der Co-Medikationen unterschiedlichster Art einfließen. Ein Detection Bias kann einerseits infolge der Aufnahme subjektiver Patientendaten zustande kommen, wird andererseits jedoch durch die verblindete Messung objektiver röntgenologischer Daten verringert. Ein Attrition Bias wird durch das ITT-Verfahren vermieden. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als gering bis mittel einzustufen.

4.6.3. Pavelká et al. (2002), Tschechien

Pavelká et al. publizierten im Jahr 2002 die randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie „Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study“ des Department of Medicine and Rheumatology, Charles University Prag, Tschechische Republik.

Durchführung: Die Autoren untersuchten 202 Gonarthrosepatienten (♂ 45, ♀ 157), mit Kellgren-Lawrence Score II-III, mittleres Alter 62 Jahre, mittlerer BMI 25 kg/m². Den Probanden wurde drei Jahre lang 1500 mg/d Glucosaminsulfat oral verabreicht. Als Nachweis diente die röntgenologische Beurteilung des Gelenkspalts und die WOMAC-Ergebnisse im Vergleich zur Placebogruppe. 81 Probanden verließen die Studie vorzeitig.

Ergebnis: Die Autoren konnten im Rahmen radiologischer Untersuchungen einen signifikanten positiven Effekt auf die Kniegelenkspalt-Verringerung und die Verbesserung in den WOMAC-Scores erkennen.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass langfristige Behandlung mit Glusamin das Fortschreiten der Gonarthrose verzögert. Es hat somit eine krankheitsmodifizierende Eigenschaft.

RoB: Ein Selection Bias liegt aufgrund des Studiendesigns nicht vor. Ein Performance Bias wird durch die Tatsache, dass lediglich ein Medikament als Analgetikum zugelassen war, geringgehalten. Ein Detection Bias kann einerseits durch die Aufnahme subjektiver Patientendaten entstehen, wird aber andererseits durch die verblindete Analyse röntgenologischer Daten durch zwei Fachleute verringert. Ein Attrition Bias wird durch das ITT-Verfahren ausgeschlossen. Ein Reporting Bias ist nicht ersichtlich. Der Gesamt-RoB ist daher als gering bis mittel einzustufen.

4.6.4. Herrero-Beaumont et al. (2007), Spanien

Herrero-Beaumont et al. publizierten im Jahr 2007 die randomisierte, doppelblinde placebo-kontrollierte Studie „Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator“ des Rheumatology Department, Fundación Jiménez Díaz-Capio, Madrid, Spanien.

Durchführung: Die Autoren verglichen den Effekt von Glucosamin (Dona) mit Placebo und Acetaminophen (=Paracetamol) in ihrer Studie bei insgesamt 318 Gonarthrosepatienten (♂ 40, ♀ 278) mit Kellgren-Score II- III, mittleres Alter 63 Jahre, mittlerer BMI 27 kg/m² über einen Zeitraum von sechs Monaten bei einmal täglicher oraler Applikation. Die Studie wurde von 80 Probanden vorzeitig abgebrochen.

Ergebnis: Die Reduktion des Lequesne-Index sowie Schmerzreduktion waren in der Therapie-Gruppe verstärkt.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass die orale Gabe von Glucosaminsulfat wirksamer als Placebo bei der Behandlung von Gonarthrose Symptomen ist.

RoB: Ein Selection Bias liegt bedingt durch das Studiendesign nicht vor. Ein Performance Bias liegt vor, wird aber durch die strikte Anweisung über Art und Dosis des erlaubten Ibuprofens als Analgetikum gegenüber anderen Studien reduziert. Ein Detection Bias kann durch die Aufnahme subjektiver Patientendaten einfließen. Ein Attrition Bias wird durch das ITT-Verfahren vermieden. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als gering bis mittel einzustufen.

4.6.5. Rozendaal et al. (2009), Niederlande

Rozendaal et al. publizierten im Jahr 2009 die randomisierte, placebokontrollierte, klinische Studie „Effect of glucosamine sulphate on joint space narrowing, pain and function in patients with hip osteoarthritis; subgroup analyses of a randomized controlled trial“ des Department of General Practice, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Niederlande.

Durchführung: Die Autoren beobachteten 222 Coxarthrosepatienten (♂ 68, ♀ 154) mit Kellgren-Lawrence Score I-II, mittleres Alter 63,4 Jahre mittlerer BMI 28 kg/m², welche seit etwa elf Jahren an Arthrose Beschwerden litten. Die Probanden erhielten entweder 1500 mg Glucosamin oder Placebo einmal täglich über zwei Jahre. Eine zusätzliche Schmerzmedikation war erlaubt.

Ergebnis: Ausgewertet wurden alle 222 Patienten. Es konnten über Röntgenaufnahmen und WOMAC keine Unterschiede zwischen Placebo und Glucosamin-Therapie erkannt werden.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass Glucosamin nicht besser war als Placebo bei der Verringerung der Symptome und Progression von Coxarthrose.

RoB: Ein Selection Bias wird aufgrund des Studiendesigns vermieden. Ein Performance Bias wird vermieden, indem die Ergebnisse auf die erlaubte Co-Medikation adjustiert werden. Ein Detection Bias kann durch die Aufnahme subjektiver Patientendaten einfließen, wird hier aber über die zusätzliche Analyse objektiver Messungen verringert. Ein Attrition Bias wird über das ITT-Verfahren ausgeschlossen. Ein Reporting Bias ist nicht ersichtlich. Der Gesamt-RoB ist daher eher gering als mittel einzustufen.

4.6.6. Gruenwald et al. (2009), Deutschland

Gruenwald et al. publizierten im Jahr 2009 die randomisierte, doppelblinde Vergleichsstudie durch: „Effect of glucosamine sulfate with or without omega-3 fatty acids in patients with osteoarthritis“ der Analyze & Realize AG, Berlin, Deutschland.

Durchführung: Die Autoren untersuchten 178 Probanden (♂ 65, ♀ 113) mit Gon- und/oder Coxarthrose, mittleres Alter 64 Jahre, mittlerer 28,5 BMI kg/m². Die Probanden erhielten entweder eine Kombination von Glucosamin mit ω -3-Fettsäuren oder 1500 mg Glucosamin allein einmal täglich. In der Auswertung wurden Schmerz und Morgensteifigkeit über 26 Wochen beobachtet und mittels WOMAC und VAS ausgewertet. Ein Kellgren-Lawrence Score wurde nicht angegeben. Ein Patient verließ die Studie bereits nach der ersten Untersuchung.

Ergebnis: Resultate dieser Studie zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Sicherheitsbewertung zeigte eine gute Verträglichkeit beider Therapien.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass allenfalls eine leichte Tendenz zu besseren Werten in der Kombinationstherapie verzeichnet werden konnte.

RoB: Ein Selection Bias liegt infolge des Studiendesigns nicht vor. Der Performance Bias liegt hoch, da nichts über eventuelle Co-Medikationen ausgesagt wird, wobei jedoch eine solche angenommen werden kann. Ein Detection Bias kann aus der ausschließlichen Aufnahme subjektiver Patientenangaben resultieren. Ein Attrition Bias wird durch die ITT-Analyse vermieden. Ein Reporting Bias ist nicht ersichtlich. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel bis hoch einzustufen.

4.6.7. Durmus et al. (2012), Türkei

Durmus et al. publizierten im Jahr 2012 die randomisierte, klinische Vergleichsstudie: „Assessment of the effect of glucosamine sulfate and exercise on knee cartilage using magnetic resonance imaging in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled clinical trial“ des Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Medical Faculty, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Türkei.

Durchführung: Die Vergleichsstudie beobachtete 39 Frauen mit Kellgren-Lawrence Score I-III, mittleres Alter 57 Jahre, mittlerer BMI 28 kg/m². 20 Frauen erhielten Bewegungstherapie allein, 19 Frauen nahmen zusätzlich 1500 mg Glucosaminsulfat täglich über 12 Wochen ein. Beobachtet wurden hierbei über WOMAC und SF-36 Schmerz, Funktionalität, Muskelkraft, Lebensqualität und psychisches Befinden. Alle Probanden beendeten die Studie vollständig.

Ergebnis: In der anschließenden Auswertung zeigten sich keine Effekte.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass Bewegung allein ausreichend war, um strukturelle Veränderungen und Knorpelverlust des Kniegelenks zu verhindern. Es gab keine zusätzliche Wirkung von Glucosamin.

RoB: Ein Selection Bias wird durch das Studiendesign ausgeschlossen. Ein Performance Bias ist wahrscheinlich, da keine Angaben zu etwaiger Co-Medikation gemacht werden. Ein Detection Bias kann durch die Aufnahme subjektiver Patientenangaben resultieren, wird aber durch die parallele Messung objektiver MRT-Daten verringert. Ein Attrition Bias liegt nicht vor. Ein Reporting Bias ist nicht ersichtlich. Der Gesamt-RoB ist daher als gering bis mittel einzustufen.

4.6.8. Kwoh et al. (2014), USA

Kwoh et al. publizierten im Jahr 2014 die randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie „Effect of oral glucosamine on joint structure in individuals with chronic knee pain: a

randomized, placebo-controlled clinical trial“ der University of Pittsburgh and VA Pittsburgh Healthcare System, Pittsburgh, Pennsylvania; University of Arizona, Tucson, USA.

Durchführung: Die Studie untersuchte die Wirkung eines neuen Glucosamin, nämlich das Glucosaminhydrochlorid von Cargill, ein pflanzliches Präparat, gewonnen aus *Aspergillus niger*. Das Probandenpanel umfasste 201 Gonarthrosepatienten (♂ 103, ♀ 98) mit Kellgren-Lawrence Score I-IV, mittleres Alter 52 Jahre, mittlerer BMI 28 kg/m². 103 Patienten bekamen Glucosamin über 24 Wochen, die anderen 98 Patienten ein Placebo verabreicht. Neben MRT-Auswertung von Knorpelverlust und Knochenmarkläsionen wurde das Urin-Ausscheidprodukt C-terminal crosslinking telopeptide of type II collagen (CTX-II), ein Marker für Knorpelabbau, analysiert. 22 Probanden schieden im Verlauf der Studie aus.

Ergebnis: Nach 24 Wochen einmal täglicher Anwendung konnten keine Verbesserungen und keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erkannt werden.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass die Glucosamin Gabe bei Personen mit chronischen Knieschmerzen keine Vorteile bringt.

RoB: Ein Selection Bias wird durch das Studiendesign ausgeschlossen. Ein Performance Bias wird ausgeschlossen, indem die Co-Medikationen in die statistische Analyse mit aufgenommen werden. Ein Detection Bias kann durch die Aufnahme subjektiver Patientenangaben vorliegen, wird aber durch die parallele Analyse objektiver Daten verringert. Ein Attrition Bias liegt nicht vor. Ein Reporting Bias ist nicht ersichtlich. Der Gesamt-RoB ist daher als gering einzustufen.

4.7 Vitamine C und E

4.7.1. Machtey et al. (1978), Israel

Machtey et al. publizierten im Jahr 1978 die doppelblinde Pilotstudie „Tocopherol in Osteoarthritis: a controlled pilot study“ des Department of Medicine „A,“ Hasharon Hospital, Petah-Tiqva, Israel.

Durchführung: Es wurden bei 29 Patienten (♂ 4, ♀ 25) mit aktivierter Arthrose, mittleres Alter 56,5 Jahre, die orale Einnahme von 600 mg/d Vitamin E mit Placebos über zehn Tage verglichen. Drei Probanden verließen zuvor die Studie. Über den mittleren BMI und den Kellgren-Lawrence Score wurden keine Angaben gemacht.

Ergebnis: In der Auswertung zeigte sich ein geringerer Verbrauch zusätzlicher Schmerzmittel, sowie eine signifikant stärkere analgetische Wirkung bei der Einnahme von Vitamin E.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass die Ergebnisse und die Berichte in der Literatur weitere Studien zu diesem Thema rechtfertigen.

RoB: Ein Selection Bias wird durch die Randomisierung vermieden. Ein Performance Bias kann aufgrund der erlaubten Co-Medikation entstehen. Ein Detection Bias ist aufgrund der Auswertung subjektiver Patientenangaben wahrscheinlich. Ein Attrition Bias kann vorliegen. Ein Reporting Bias ist nicht ersichtlich. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel bis hoch einzustufen.

4.7.2. Blankenhorn et al. (1986), Deutschland

Blankenhorn et al. publizierten im Jahr 1986 die randomisierte, doppelblinde Multicenterstudie „Klinische Wirksamkeit von Spondyvit® (Vitamin E) bei aktivierten Arthrosen“ der Universität Konstanz, Fakultät für Biologie, Deutschland.

Durchführung: Die Autoren verglichen im Jahr 1984 die Einnahme von Vitamin E mit Placebo. Ausgewertet wurden hier Daten von 50 Probanden (♂ 13, ♀ 37), mit aktivierter Arthrose, mittleres Alter 53 Jahre, wobei sechs Patienten zuvor ausschieden. Rekrutiert wurden die Probanden in sechs orthopädischen Praxen, 26 in der Vitamin-E-Gruppe und 24 in der Placebogruppe. Über den mittleren BMI und den Kellgren-Lawrence Score wurden keine Angaben gemacht.

Ergebnis: Als Resultat wurde nach sechs Behandlungswochen eine starke Schmerzreduktion sowie ein geringer Analgetikaverbrauch in der Vitamin-E- Gruppe verzeichnet.

Schlussfolgerung: Die gute Verträglichkeit und schmerzlindernde Wirkung macht Vitamin E zu einem Wirkstoff für die Langzeitbehandlung bei aktivierter Arthrose.

RoB: Ein Selection Bias liegt aufgrund des Studiendesigns nicht vor. Ein Performance Bias kann infolge der erlaubten individuellen Co-Medikation resultieren. Ein Detection Bias ist aufgrund der Auswertung subjektiver Patientenangaben und der Einschätzung durch die behandelnden Ärzte wahrscheinlich. Ein Attrition Bias kann vorliegen. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel bis hoch einzustufen.

4.7.3. Scherak et al. (1990), Österreich

Scherak et al. publizierten im Jahr 1990 die randomisierte, doppelblinde Studie: „Hochdosierte Vitamin-E-Therapie bei Patienten mit aktivierter Arthrose“ des Ludwig-Boltzmann-Instituts für Rheumatologie und Fokalgeschehen, Baden, Österreich.

Durchführung: Untersucht wurden 53 Teilnehmer mit Gon- und Coxarthrose (♂ 24, ♀ 29) mit mittlerem Alter 59,5 Jahre. Die Autoren stellten die Einnahme von Diclofenac (150 mg/d) der

Verabreichung von Vitamin E (1200 mg/d) über einen Zeitraum von drei Wochen gegenüber. Über den mittleren BMI und den Kellgren-Lawrence Score wurden keine Angaben gemacht. Ein Patient hat die Studie vorzeitig abgebrochen.

Ergebnis: Es zeigte sich in der VAS eine vergleichbare Schmerzreduktion bei beiden Gruppen.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass die hochdosierte Vitamin E-Therapie antiphlogistisch und analgetisch wirkt bei geringen Nebenwirkungen.

RoB: Ein Selection Bias wird durch das Studiendesign vermieden. Ein Performance Bias kann nicht sicher dokumentiert werden, da über eine Co-Medikation nichts ausgesagt wird. Ein Detection Bias ist wahrscheinlich, da subjektive Patientendaten ausgewertet werden, wird jedoch durch die gleichzeitige Analyse klinischer Laborparameter verringert. Ein Attrition Bias kann vorliegen. Ein Reporting Bias ist nicht ersichtlich. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel einzustufen.

4.7.4. Brand et al. (2001), Australien

Brand et al. publizierten im Jahr 2001 die randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie „Vitamin E is ineffective for symptomatic relief of knee osteoarthritis: a six month double blind, randomised, placebo controlled study“ des Department of Rheumatology, Alfred Hospital, Prahran, Victoria, Australien.

Durchführung: Die Autoren verglichen die Einnahme von 500 IE Vitamin E mit Placebo über sechs Monate. Die Versuchsgruppe bestand aus 77 Gonarthrosepatienten (♂ 32, ♀ 45), mit Kellgren-Lawrence Score I-III, mittleres Alter 67 Jahre, mittlerer BMI 29 kg/m². In dieser Studie wurden andere antiinflammatorische Medikamente toleriert. Zur Auswertung wurden VAS und WOMAC verwendet. Fünf Patienten schieden im Verlauf der Studie aus.

Ergebnis: In der Auswertung wurden keine Auswirkungen der Vitamin E-Gabe festgestellt.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass die Einnahme von Vitamin E keinen Vorteil bei symptomatischer Gonarthrose hat. Die Rolle von Vitamin E bei der Progression von Gonarthrose wird derzeit untersucht.

RoB: Ein Selection Bias wird mit dem Studiendesign ausgeschlossen. Ein Performance Bias kann durch die erlaubte Co-Medikation zustandekommen, die zwar dokumentiert, aber nicht statistisch ausgewertet wird. Ein Detection Bias ist einerseits durch die Auswertung subjektiver Patientenangaben möglich, wird andererseits aber durch die Analyse objektiver radiologischer Daten verringert. Ein Attrition Bias wird durch das ITT-Verfahren vermieden. Ein Reporting Bias ist nicht ersichtlich. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel einzustufen.

4.7.5. Wluka et al. (2002), Australien

Wluka et al. publizierten im Jahr 2002 die randomisierte, placebo-kontrollierte Doppelblindstudie „Supplementary Vitamin E Does Not Affect the Loss of Cartilage Volume in Knee Osteoarthritis: A 2 Year Double Blind Randomized Placebo Controlled Study“ des Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Monash University Medical School, Prahran, Victoria, Australien.

Durchführung: Die Autoren beobachteten 136 Gonarthrosepatienten (♂ 25, ♀ 111) mit Kellgren-Lawrence Score I-III, mittleres Alter 64 Jahre, mittlerer BMI 29 kg/m^2 . Die Probanden erhielten über zwei Jahre 500 IE Vitamin E oder ein Placebo. Zur Auswertung wurden SF-36 und WOMAC verwendet. 19 Patienten schieden im Verlauf der Studie aus.

Ergebnis: Die Auswertung von 117 Gonarthrosepatienten erbrachte keine signifikanten Ergebnisse.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass Vitamin E keine positive Wirkung bei der Behandlung von Gonarthrose und keinen Einfluss auf Knorpelvolumen oder Symptome hat.

RoB: Ein Selection Bias wird durch die Randomisierung ausgeschlossen. Ein Performance Bias kann vorliegen, da Co-Medikation erlaubt war. Diese wurde zwar dokumentiert, aber nicht statistisch berücksichtigt. Ein Detection Bias kann durch die Auswertung subjektiver Patientenangaben entstehen, wird aber hier durch die objektive Analyse und verblindete Auswertung von MRT-Daten verringert. Ein Attrition Bias liegt nicht vor. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel einzustufen.

4.7.6. Peregoy et al. (2011), USA

Peregoy et al. publizierte im Jahr 2011 die prospektive Kohortenstudie „The effects of vitamin C supplementation on incident and progressive knee osteoarthritis: a longitudinal study“ des Department of Epidemiology, College of Public Health, University of South Florida, Clearwater, USA.

Durchführung: Die Autoren untersuchten den Einfluss einer Vitamin C Gabe auf die Entwicklung der Gonarthrose bei insgesamt 1.023 Probanden (♂ 641, ♀ 382) mit Kellgren-Lawrence Score II-III, mittleres Alter 63,8 Jahre, mittlerer BMI $26,8 \text{ kg/m}^2$. Sie analysierten Daten, welche in den Jahren 1988 bis 2011 erhoben wurden. Die Probanden wurden zur Einnahme von Vitamin C befragt und außerdem alle zwei Jahre einer radiologischen Untersuchung unterzogen, wobei 339 Probanden die Studie vorzeitig verließen.

Ergebnis: Es ließ sich kein direkter Einfluss von Vitamin C auf das Fortschreiten einer Gonarthrose finden.

Schlussfolgerung: Die Autoren schließen eine positive Wirkung des Vitamin C auf die Arthrose nicht aus und empfehlen weitere Studien in dieser Richtung.

RoB: Da es sich hier nicht um eine Vergleichsstudie handelt, entfällt die Randomisierung. Ein Selection Bias kann durch den Prozess der Rekrutierung entstanden sein. Ein Performance Bias ist nicht auszuschließen, da über eventuelle individuelle Co-Medikation oder Übungsprogramme keine Angaben gemacht werden. Ein Detection Bias fließt einerseits durch die subjektiven Probandenangaben ein, wird andererseits jedoch durch die Auswertung objektiver radiologischer Daten verringert. Ein Attrition Bias kann vorliegen. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel bis hoch einzustufen.

4.7.7. Beer et al. (2011), Deutschland

Beer et al. publizierten im Jahr 2011 die prospektive Multicenterstudie „Vitamin E bei Gon- und Coxarthrose - Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung“ der Abteilung für Naturheilkunde und Gesundheitsprävention (Abteilung Allgemeinmedizin), Ruhr-Universität Bochum.

Durchführung: Die Autoren untersuchten bei 151 Teilnehmern die Wirkung von Vitamin E auf Gon- und Coxarthrose. 85 Patienten (♂ 31, ♀ 54), mittleres Alter 61,7 Jahre, mittlerer BMI 26 kg/m², bekamen eine Monotherapie mit Tocopherol. Die anderen 61 Patienten (♂ 20, ♀ 41), mittleres Alter 63,6 Jahre, mittlerer BMI 25 kg/m² erhielten eine Kombination aus Tocopherol und anderen Analgetika. Nach vier, acht und 12 Wochen wurden Ergebnisse festgehalten und ausgewertet. Fünf Probanden schieden im Verlauf der Studie aus. Über den Kellgren-Lawrence Score wurden keine Angaben gemacht.

Ergebnis: 39 % der Monotherapie-Patienten und fast 50 % der Kombinationstherapie-Patienten wiesen eine Schmerzreduktion auf.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass bei Gon- oder Coxarthrose die Kombination von Schmerzmedikation mit Vitamin E sinnvoll ist.

RoB: Ein Selection Bias ist in dieser Studie wahrscheinlich, da sieben Ärzte die Patienten nicht nur auswählten, sondern auch nach eigenem Ermessen der Studiengruppe „Monotherapie“ oder „Kombinationstherapie“ zuwiesen. Ein Performance Bias ist aufgrund sehr individueller Co-Medikationen vorhanden. Ein Detection Bias kommt durch die ausschließliche Auswertung persönlicher Patientenangaben sowie der jeweiligen Einschätzungen der sieben Ärzte zustande. Ein Attrition Bias ist vorhanden. Ein Reporting Bias kann nicht erkannt werden. Der Gesamt-RoB ist als hoch einzustufen.

4.7.8. Bhattacharya et al. (2012), Indien

Bhattacharya et al. publizierten im Jahr 2012 die Studie "Efficacy of vitamin E in knee osteoarthritis management of North Indian geriatric population" des Department of Biochemistry, School of Medical Sciences and Research, Sharda University, Greater Noida, Indien.

Durchführung: Die Studie wurde mit 80 Probanden (♂ 40, ♀ 40) mit Kellgren-Lawrence Score 0 oder III, mittleres Alter 57,5 Jahre, mittlerer BMI 23,7 kg/m² durchgeführt. Der Status antioxidativer Enzyme wurde bei 40 gesunden Personen (Kontrollgruppe) und bei 40 Arthrosepatienten vor und nach drei Monaten Vitamin-E-Supplementierung untersucht. Angaben über Studienausscheider wurden nicht gemacht.

Ergebnis: Es zeigte sich im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe, dass die Einnahme von 200 mg Vitamin E pro Tag die Werte von MDA, Interleukin-6 und CRP im Blut signifikant erniedrigt und es damit nachweislich antioxidativ bzw. protektiv wirkt.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass oxidativer Stress eine entscheidende Rolle bei Arthrose spielt. Die Behandlung mit Vitaminen kann ein wirksames Mittel gegen die Verschlechterung der Arthrose sein. Es sind jedoch weitere Studien erforderlich, um die Anwendung von Vitamin E zu untersuchen.

RoB: Ein Selection Bias kann aufgrund der Rekrutierung zur Testgruppe und zur Vergleichsgruppe vorliegen. Ein Performance Bias ist wahrscheinlich, da Co-Medikationen zwar dokumentiert, aber nicht statistisch in Form einer Adjustierung berücksichtigt werden. Ein Detection Bias ist mittel bis gering aufgrund der Analyse objektiver Laborparameter und radiologischer Daten. Ein Attrition Bias liegt vor. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel bis hoch einzustufen.

4.7.9. Chaganti et al. (2014), USA, UK

Chaganti et al. publizierten im Jahr 2014 die prospektive Kohortenstudie „High plasma levels of vitamin C and E are associated with incident radiographic knee osteoarthritis“ der Universitäten San Francisco, Iowa, Sacramento, Boston, USA sowie Oxford, UK.

Durchführung: Die Autoren untersuchten die Serumwerte von 3.026 Patienten, die zu Beginn keine Gonarthrose aufwiesen, aber im Laufe von 30 Monaten an Arthrose erkrankten (Kellgren-Lawrence Score I oder >II) – sie bezeichneten die Patienten als WKROA (whole knee radiographic osteoarthritis). Zum Studienende wurden die Daten von 145 Probanden mit Arthrose (♂ 57, ♀ 88) mittleres Alter 61,7 Jahre, mittlerer BMI 30,9 kg/m² und 282 Probanden ohne Arthrose (♂ 116, ♀ 166) mittleres Alter 61,5 Jahre, mittlerer BMI 28,7 kg/m² ausgewertet.

Ergebnis: Die Autoren stellten einen Zusammenhang zwischen erhöhten Plasma- und Serumgehalten an Vitamin C/E und dem Risiko einer Arthrose zu entwickeln fest. Eine mögliche kausale Rolle von hohen Vitamin C- und E-Spiegeln bei der Entwicklung von Gonarthrose rechtfertigen weitere Untersuchungen.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass ein höherer Plasmaspiegel von Vitamin C und Vitamin E ein erhöhtes Risiko an Kniearthrose mit sich bringt. Sie raten von der routinemäßigen Einnahme von Vitamin C oder E ab. Weitere Studien sollten folgen.

RoB: Ein Selection Bias kann aufgrund der Rekrutierung der Probanden vorliegen, und wird von den Autoren durch logistische Regression überprüft und ausgeschlossen. Allerdings werden die Ergebnisse nicht dokumentiert. Ein Performance Bias liegt nicht vor, da die Ergebnisse auf diverse Variablen, so auch Ergänzungsmedikationen, adjustiert werden. Ein Detection Bias kann aufgrund der Analyse objektiver radiologischer und klinischer Parameter als gering angesehen werden. Ein Attrition Bias kann vorliegen. Ein Reporting Bias ist bis auf die Daten der logistischen Regression nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als gering bis mittel einzustufen.

4.7.10. Suantawee et al. (2013), Thailand

Suantawee et al. publizierten im Jahr 2013 die Studie „Oxidative stress, vitamin e, and antioxidant capacity in knee osteoarthritis“ des Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society, Bangkok, Thailand.

Durchführung: Die Autoren rekrutierten 70 Probanden, davon 35 Gonarthrosepatienten (♂ 11, ♀ 24), mit Kellgren-Lawrence Scores III -IV, mittleres Alter 69,2 Jahre, mittlerer BMI 26,6 kg/m². Sie verglichen Plasmaspiegel von Nitrit, MDA, Vitamin E, TEAC und FRAP mit 35 gesunden Probanden (♂ 9, ♀ 26) mittleres Alter 68,6 Jahre, mittlerer BMI 23,5 kg/m². Alle 70 Probanden wurden ausgewertet.

Ergebnis: Die Plasmanitritspiegel und die MDA-Spiegel bei Gonarthrosepatienten waren signifikant höher als bei der gesunden Kontrollgruppe. Darüber hinaus waren die Vitamin E-Spiegel im Plasma bei den Gonarthrosepatienten signifikant niedriger als bei Gesunden.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass die erhöhten Plasmaspiegel von Nitrit und MDA und die verminderten Plasmaspiegel von Vitamin E, TEAC und FRAP darauf hindeuten, dass oxidativer Stress bei den Gonarthrosepatienten vorhanden war. Daher ist davon auszugehen dass oxidativer Stress eine mögliche Rolle in der Pathophysiologie der Gonarthrose spielt, weitere Studien sollten folgen.

RoB: Ein Selection Bias kann aufgrund der Rekrutierung und Zuordnung zu den Gruppen vorliegen. Ein Performance Bias kann ebenfalls vorliegen, da zu etwaigen Co-Medikationen oder Übungsprogrammen (Sport) keine Angaben gemacht werden. Ein Detection Bias ist aufgrund der Analyse objektiver Daten gering. Ein Attrition Bias kann vorliegen. Ein Reporting Bias ist nicht ersichtlich. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel bis hoch einzustufen.

4.8 Kollagenhydrolysate

4.8.1. Benito-Ruiz et al. (2009), Spanien

Benito-Ruiz et al. publizierten im Jahr 2009 die randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie „A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a food ingredient, collagen hydrolysate, for improving joint comfort“ des Servicio de Reumatología, Hospital del Mar, Barcelona, Spanien.

Durchführung: Die Studie wurde mit 250 Gonarthrosepatienten (♂ 19, ♀ 231) mit Kellgren-Lawrence Score I-III, mittleres Alter 59 Jahre, mittlerer BMI 27,5 kg/m². Die Probanden erhielten täglich ca. 10 g Kollagenhydrolysat oder ein Placebo über einen Zeitraum von sechs Monaten. Die Bewertung des Verlaufs der Symptome erfolgte anhand VAS, WOMAC sowie des Fragebogens SF-36 im Vergleich der Mittelwerte bei Studienbeginn und nach sechs Monaten. 43 Probanden schieden im Verlauf der Studie aus.

Ergebnis: Die Auswertung zeigte, dass die orale Gabe von Kollagenhydrolysaten zu einer signifikanten Besserung der Gelenkfunktion und Schmerzlinderung führt.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass Kollagenhydrolysat sicher und wirksam ist, weitere Untersuchung sollten folgen.

RoB: Ein Selection Bias wird durch das Studiendesign vermieden. Ein Performance Bias kann aufgrund der erlaubten Schmerzmedikation vorliegen, wird jedoch durch die Limitierung der Dosis verringert. Ein Detection Bias kann aufgrund der Auswertung subjektiver Patientenangaben in den Fragebögen vorliegen. Ein Attrition Bias wird durch das ITT-Verfahren ausgeschlossen. Ein Reporting Bias kann vorliegen, da die Auswertung des SF-36 nicht aufgeführt, sondern nur mit dem Hinweis auf keine Unterschiede zwischen den Gruppen erwähnt wird. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel bis hoch einzustufen.

4.8.2. McAlindon et al. (2011), USA

McAlindon et al. publizierten im Jahr 2011 die prospektive, placebokontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie „Change in knee osteoarthritis cartilage detected by delayed gadolinium

enhanced magnetic resonance imaging following treatment with collagen hydrolysate: a pilot randomized controlled trial“ der Division of Rheumatology, Tufts Medical Center, Boston, USA.

Durchführung: Es wurden 31 Patienten (♂ 12, ♀ 19) mit Kellgren-Lawrence Score I-II, mittleres Alter 59 Jahre, mittlerer BMI 30,6 kg/m², mit Schmerzen im Knie seit mindestens sechs Monaten untersucht. 15 Probanden bekamen Kollagenhydrolysat, die anderen Probanden bekamen Placebo verabreicht. Zur Auswertung wurde MRT unter Einsatz der neuentwickelten dGEMRIC Technik verwendet, auf der der Fokus dieser Studie lag. Ferner wurden zur Auswertung die Faktoren Gehstrecke, Aufstehen, Schmerzmittelverbrauch und WOMAC-Score betrachtet. Zwei Probanden schieden im Verlauf der Studie aus.

Ergebnis: Die Auswertung zeigte eine signifikante Verbesserung von Gelenkfunktion und Schmerzreduktion.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass die dGEMRIC-Technik in der Lage sein könnte, die Veränderung des Proteoglykangehalt im Knieknorpel, nach 24-wöchiger Einnahme von Kollagenhydrolysat, nachzuweisen.

RoB: Ein Selection Bias wird durch die Randomisierung vermieden. Ein Performance Bias kann aufgrund der erlaubten Schmerzmedikation vorliegen, da zwar ein Protokoll geführt wird, dies aber nicht zur Adjustierung verwendet wird. Ein Detection Bias wird durch die zusätzliche Analyse objektiver Daten geringgehalten. Ein Attrition Bias liegt aufgrund des ITT-Verfahrens nicht vor. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel einzustufen.

4.9 Ingwer

4.9.1. Altman et al. (2001), USA

Altman et al. stellten dazu 2001 eine randomisierte placebokontrollierte doppelblinde Multicenterstudie auf: „Effects of a ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis“ des Miami Veterans Affairs Medical Center and University of Miami, Florida, USA.

Durchführung: 261 Gonarthrosepatienten (♂ 98, ♀ 163) mit Kellgren-Lawrence Score II-IV, mittleres Alter 65,2 Jahre, mittlerer BMI 30,4 kg/m², nahmen an dieser Studie teil, wobei die Daten von 247 Patienten ausgewertet wurden. Die Teilnehmer bekamen zweimal täglich über sechs Wochen Ingwerextrakt, gewonnen aus den Ingwersorten *Zingiber officinale* und *Alpinia galanga*, oder Placebo. Vor Studienbeginn wurden Medikamente durch eine wash-out Phase eliminiert, lediglich Paracetamol diente in der Studie als rescue medication.

Ergebnis: Die Ergebnisse, festgehalten durch VAS und WOMAC, zeigen in der Ingwergruppe eine stärkere Schmerzreduktion als in der Placebogruppe. Als Nebenwirkungen zeichneten sich leichte gastrointestinale Beschwerden bei der Ingwereinnahme ab.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass die Einnahme eines standardisierten Ingwerextrakt einen statistisch signifikanten Einfluss auf Symptome der Gonarthrose hat.

RoB: Ein Selection Bias liegt aufgrund des Studiendesigns nicht vor. Ein Performance Bias wird durch die wash-out Phase vor Studienbeginn sowie die Limitierung einer erlaubten Dosis Acetaminophenon verringert. Ein Detection Bias wird durch die Verblindung sowie die statistische Auswertung verringert, kann jedoch aufgrund der Auswertung subjektiver Patientendaten und der Zusammenfassung etlicher Items der Fragebögen unter die Oberbegriffe „physical“ und „mental“ vorhanden sein. Ein Attrition Bias wird durch die ITT-Anwendung vermieden. Ein Reporting Bias ist durch die genannte Zusammenfassung von Ergebnissen möglich. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel einzustufen.

4.9.2. Bliddal et al. (2000), Dänemark

Bliddal et al. publizierten im Jahr 2000 die randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Cross-over-Studie „A randomized, placebo-controlled, cross-over study of ginger extracts and ibuprofen in osteoarthritis“ des Parker Institute, Department of Rheumatology, Frederiksberg Hospital, Copenhagen, Dänemark.

Durchführung: Die Autoren hatte die Zielsetzung, mit der oralen Einnahme von Ingwer eine Schmerzreduktion zu erreichen. Untersucht wurden 75 Personen, wobei 19 Probanden im Verlauf die Studie ausschieden. Ausgewertet wurden 56 Patienten (♂ 15, ♀ 41) mit Cox- und Gonarthrose, mit Kellgren-Lawrence Score I-II, mittleres Alter 66 Jahre. Dabei wurde jeweils in einem Zeitraum von drei Wochen hintereinander Ibuprofen, Ingwer oder Placebo in randomisierter Reihenfolge verabreicht. Erlaubt war Paracetamol als zusätzliches Schmerzmittel im Verlauf der Studie, andere Medikamente wurden durch eine zuvor durchgeführte wash-out Phase ausgeschlossen. Angaben über den mittleren BMI wurden nicht gemacht.

Ergebnis: In der Auswertung mittels visueller Analogskala (VAS) und Lequesne-Index präsentierte sich folgende Effizienz-Reihenfolge: Ibuprofen > Ingwer > Placebo, aber keine signifikanten Unterschiede.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass in der Studie nur eine signifikante Wirkung von Ingwerextrakt durch explorative statistische Methoden in der ersten Behandlungsphase verzeichnet werden konnte.

RoB: Ein Selection Bias wird durch die Randomisierung ausgeschlossen. Ein Performance Bias wird durch die wash-out Phase sowie die Limitierung der erlaubten Acetaminophenon-Dosis geringgehalten. Ein Detection Bias kann durch die Auswertung subjektiver Patientenangaben resultieren. Ein Attrition Bias liegt ebenso wie ein Reporting Bias nicht vor. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel einzustufen.

4.9.3. Therkleson (2010), Neuseeland

Therkleson publizierte im Jahr 2010 die phänomenologische Studie „Ginger compress therapy for adults with osteoarthritis“ der RATO Health, Lower Hutt, Neuseeland.

Durchführung: Die Studie untersuchte die Anwendung von Ingwer-Kompressen bei Gonarthrose. Zehn ausgewählte Patienten führten ein Tagebuch über die Therapie. Ebenfalls wurden Bilder, Interviews und Telefonate mit der Hauptfrage: Wie waren Ihre Erfahrungen mit der Ingwer-Kompresse? in der Auswertung berücksichtigt. Es wird keine Angabe über Geschlecht, Kellgren-Lawrence Score, Alter oder BMI der Patienten gemacht.

Ergebnis: Aus den Daten konnte auf folgende sieben Effekte geschlossen werden: Entspannung der Gedanken, mehr Körperwärme, positive Veränderung der Einstellung, erhöhte Energie und Interesse, Entspannung mit Schmerzreduktion, erhöhte Gelenkigkeit und Mobilität.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass weitere Studien notwendig sind, um die Auswirkungen der Ingwerkompresse weiter zu erforschen.

RoB: Da es sich hier um keine klinische, sondern eine phänomenologische Untersuchung handelt, sind Verzerrungsrisiken wahrscheinlich. Ein Selection Bias liegt aufgrund der Auswahl der Patienten vor. Zu einem Performance Bias können keine Angaben gemacht werden, da aber keine Limitierungen ausgesprochen wird, sind Begleit-Medikationen oder Anwendungen wahrscheinlich. Ein Detection Bias liegt aufgrund der ausschließlichen Auswertung subjektiver Angaben der Probanden vor. Ein Attrition Bias ist nicht vorhanden, ein Reporting Bias ist nicht ersichtlich. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel bis hoch einzustufen.

4.9.4. Mozaffari-Khosravi et al. (2016), Iran

Mozaffari-Khosravi et al. (2016) führten eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie „Effect of Ginger Supplementation on Proinflammatory Cytokines in Older Patients with Osteoarthritis: Outcomes of a Randomized Controlled Clinical Trial“ der Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

Durchführung: 120 Gonarthrosepatienten wurden rekrutiert. 20 Probanden schieden im Verlauf der Studie aus. 50 Probanden (♂ 3, ♀ 47), mittleres Alter 57,9 Jahre, mittlerer BMI

26,1 kg/m², erhielten einmal täglich über drei Monate 500 mg Ingwerpulver. Der Vergleich erfolgte mit einer Placebogruppe (♂ 43, ♀ 7), mittleres Alter 59,1 Jahre, mittlerer BMI 25,5 kg/m². In dieser Studie wurden die proinflammatorischen Marker TNF- α und IL-1 β analysiert. Angaben über den Kellgren-Lawrence Score wurden nicht gemacht.

Ergebnis: Nach drei Monaten zeigte sich die Tendenz, dass beide Werte in der Testgruppe erniedrigt waren.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass weitere Untersuchungen erforderlich sind, aber die Ergebnisse ihrer Studie den Nutzen von Ingwerpulver unterstützen.

RoB: Ein Selection Bias wird durch das Studiendesign vermieden. Ein Performance Bias wird ebenfalls durch Ausschluss jener Patienten, welche Schmerzmedikationen einnahmen, vermieden. Ein Detection Bias ist infolge der Auswertung objektiver klinischer Parameter gering. Ein Attrition Bias liegt vor, da keine ITT-Analyse durchgeführt wurde. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als gering einzustufen.

4.10 Avocado und Sojabohne

4.10.1. Blotman et al. (1997), Frankreich

Blotman et al publizierten im Jahr die prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Multicenterstudie „Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. A prospective, multicenter, three-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial“ des Rheumatology Department, Lapeyronie Teaching Hospital, Montpellier, Frankreich.

Durchführung: Untersucht wurden 163 Teilnehmer, (♂ 55, ♀ 108) mit Kellgren-Lawrence Score I-III, mittleres Alter 64,1 Jahre, mittlerer BMI 25,4 kg/m², von denen 62 an Coxarthrose und 101 an Gonarthrose litten. Sie bekamen eine Kapsel ASU oder Placebo täglich für drei Monate, mit der Zielsetzung, ihre Analgetika Einnahme zu reduzieren. Die Auswertung erfolgte anhand der Beurteilung von VAS, funktionale Fähigkeit und NSAR-Dosierung. 19 Teilnehmer schieden im Verlauf der Studie aus.

Ergebnis: Die Gruppe mit den Avocado-Sojabohnen-Präparaten kehrte wesentlich seltener zur alten Therapie zurück als die Placebo-Gruppe. Außerdem konnte eine stärkere Verbesserung des Allgemeinzustands und der Beweglichkeit in der Avocado-Sojabohnen-Gruppe dokumentiert werden. Die Schmerzratings waren in beiden Gruppen gleich.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass ihre Daten darauf hindeuten, dass ASU einen langsam wirkenden Effekt bei Arthrose haben, der sich durch den reduzierten Bedarf an NSAR zeigt. Weitere Studien sind notwendig.

RoB: Ein Selection Bias wird durch das Studiendesign vermieden. Ein Performance Bias ist gering, da als zusätzliche Medikation nur Acetaminophenon in definierter Dosierung erlaubt ist. Ein Detection Bias ist aufgrund der verblindeten Analyse objektiver Parameter ebenfalls gering. Ein Attrition Bias wird durch die ITT-Analyse verhindert. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als gering einzustufen.

4.10.2. Appelboom et al. (2001), Belgien

Appelboom et al. publizierten im Jahr 2001 die prospektive, placebokontrollierte Doppelblindstudie „Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. A double blind, prospective, placebo-controlled study“ des Department of Rheumatology, Erasmus University Hospital of Brussels, Belgien.

Durchführung: Verglichen wurden die Auswirkungen der täglichen Einnahme von 300 mg ASU, 600 mg ASU und Placebo bei 260 Patienten (♂ 55, ♀ 205) mit Kellgren-Lawrence Score I-III, mittleres Alter 65,8 Jahre, mittlerer BMI 28 kg/m². Die Studiendauer betrug drei Monate, wobei 54 die Studienprotokolle nicht vervollständigten.

Ergebnis: Lequesne-Index und Schmerzmittelverbrauch waren in der Auswertung signifikant reduziert. Die Gabe von 300 mg oder 600 mg ASU pro Tag zeigte effizientere Wirkung als Placebo. Zwischen den zwei Dosierungen von ASU konnten keine Unterschiede verzeichnet werden.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass in dieser Studie eine größere Wirkung von ASU als Placebo bewiesen wurde. Es gab keine Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen beiden Dosierungen. Sie empfehlen eine Einnahme von 300mg ASU pro Tag.

RoB: Ein Selection Bias wird durch die Randomisierung ausgeschlossen. Ein Performance Bias kann durch die individuelle Einnahme unterschiedlicher NSAID in unterschiedlicher Dosierung vorliegen. Ein Detection Bias wird zwar aufgrund der Analyse objektiver Daten verringert, liegt aber aufgrund der Auswertung subjektiver Patientenangaben dennoch vor. Ein Attrition Bias wird durch das ITT-Verfahren verhindert. Ein Reporting Bias ist nicht ersichtlich. Der Gesamt-RoB ist daher als gering bis mittel einzustufen.

4.10.3. Maheu et al. (2014), Frankreich

Maheu et al. publizierten im Jahr 2014 die randomisierte doppelblinde Multicenterstudie „Randomised, controlled trial of avocado-soybean unsaponifiable (Piascledine) effect on structure modification in hip osteoarthritis: the ERADIAS study“ des Rheumatology Department, AP-HP, St-Antoine Hospital, Paris, Frankreich.

Durchführung: Für diese Studie wurden 399 Patienten rekrutiert. 345 Probanden (♂ 159, ♀ 186) mit Kellgren-Lawrence Score I-IV, mittleres Alter 62,2 Jahre, mittlerer BMI 26,9 kg/m² wurden vollständig ausgewertet. 54 Teilnehmer schieden im Verlauf der Studie aus. Die Probanden litten zwischen ein und neun Jahren an Coxarthrose und wurden über drei Jahre beobachtet. Die Autoren setzen eine Fraktion aus 1/3 Avocado und 2/3 Sojabohne ein. Begleitmedikationen waren erlaubt.

Ergebnis: Die Autoren ermittelten keine Unterschiede in der Schmerzreduktion in der VAS, aber in der Therapiegruppe hatten weniger Patienten eine Progression der Gelenkspaltreduzierung.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass die dreijährige Behandlung mit ASU eine mögliche strukturverändernde Wirkung bei Coxarthrose zeigt. Weitere Studien zur Beurteilung des Effekts sind notwendig.

RoB: Ein Selection Bias wird durch das Studiendesign ausgeschlossen. Ein Performance Bias kann durch die erlaubten Co-Medikationen vorliegen, da als Limitierung nur „so niedrig wie möglich“ angegeben wird. Ein Detection Bias ist aufgrund der Auswertung subjektiver Probandenangaben möglich, wird aber durch die parallele Auswertung objektiver Parameter verringert. Ein Attrition Bias liegt nicht vor. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als gering bis mittel einzustufen.

4.11 Hagebutte

4.11.1. Winther et al. (2005), Dänemark

Winther et al. publizierten im Jahr 2005 die randomisierte, doppelblinde placebokontrollierten Cross-over-Studie „A powder made from seeds and shells of a rose-hip subspecies (*Rosa canina*) reduces symptoms of knee and hip osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial“ des Department of Clinical Biochemistry, Copenhagen County Hospital Gentofte, Hellerup, Dänemark. Durchführung: Die Autoren beobachteten 94 Teilnehmer mit Cox- und Gonarthrose (♂ 40, ♀ 54), mittleres Alter 65,5 Jahre, mittlerer BMI 27 kg/m².

Die 47 Probanden erhielten 5 g Hagebuttenextrakt pro Tag über einen Zeitraum von drei Monaten, eine vergleichbare Gruppe mit 47 Teilnehmer erhielt 5 g Placebo, danach vice versa. Nach drei Wochen in einer Phase und nach jeder Phase wurde eine Auswertung vorgenommen. Während jeder Phase wurde den Patienten nach dreiwöchiger Einnahme freigestellt, die rescue medication zu reduzieren. Angaben über den Kellgren-Lawrence Score wurden nicht gemacht. 19 Teilnehmer schieden im Verlauf der Studie aus.

Ergebnis: Die Einnahme von Hagebutte zeigte in der Beurteilung eine signifikante Schmerzlinderung und ein Herabsetzen der rescue medication. Alle WOMAC-Werte waren nach drei Monaten reduziert.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass die Einnahme von Hagebuttenextrakt die Symptome bei Arthrose lindern und den Gebrauch von der rescue medication reduzieren.

RoB: Ein Selection Bias liegt aufgrund der Randomisierung nicht vor. Ein Performance Bias kann durch die individuelle und sehr unterschiedliche Co-Medikation resultieren, da u.a. auch einige Patienten keine Schmerzmedikation einnahmen. Die Medikation wurde zwar notiert, aber nicht in die Auswertung einbezogen. Ein Detection Bias kann aufgrund der Auswertung subjektiver Probandenangaben vorhanden sein. Ein Attrition Bias wird durch die ITT-Analyse verhindert. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel einzustufen.

4.12 Grünlippmuschel (Lyprinol®)

4.12.1. Cho et al. (2003), Südkorea

Cho et al. publizierten im Jahr 2003 die klinische Multicenterstudie „Clinical efficacy and safety of Lyprinol, a patented extract from New Zealand green-lipped mussel (*Perna Canaliculus*) in patients with osteoarthritis of the hip and knee: a multicenter 2-month clinical trial“ der Yonsei Medical Clinic, Seoul, Korea.

Durchführung: Untersucht wurden 60 Gon- und Coxarthrosepatienten (♂ 2, ♀ 58) mit Kellgren-Lawrence Score I-III, mittleres Alter 61 Jahre. Die Probanden bekamen zwei Kapseln Lyprinol®, einen Lipid-Extrakt aus Muscheln mit Olivenöl, zweimal täglich über zwei Monate. Zur Auswertung dienten VAS, Lequesne Index sowie eine Einschätzung durch Arzt und Patient. Während der Studie wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Angaben über den mittleren BMI wurden nicht gemacht. Im Verlauf der Studie schieden sechs Probanden aus.

Ergebnis: Nach vier Wochen zeigten 53 % der Probanden eine Abnahme ihrer Schmerzen und eine bessere Funktionalität der betroffenen Gelenke. Nach acht Wochen waren diese Verbesserungen bei über 80 % der Teilnehmer nachzuweisen.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass Lyprinol ein sicheres Mittel zur Behandlung von Arthrose ist.

RoB: Ein Selection Bias kann in dieser Studie vorliegen, da die Probanden in acht Krankenhäusern gemäß einer breiten Spanne von Einschlusskriterien ausgewählt wurden und es keine Vergleichsgruppe gibt. Ein Performance Bias wird durch die wash-out Phase geringgehalten. Ein Detection Bias kann durch die Auswertung subjektiver Probandenangaben resultieren. Ein Attrition Bias kann vorliegen. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel bis hoch einzustufen.

4.12.2. Lau et al. (2004), Hongkong

Lau et al. publizierten im Jahr 2004 die randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Multicenterstudie „Treatment of knee osteoarthritis with Lyprinol[®], lipid extract of the green-lipped mussel - A double-blind placebo-controlled study“ des Department of Medicine, Department of Orthopaedic Surgery and Traumatology, Department of Pharmacology und Department of Applied Biology and Chemical Technology, The Hong Kong Polytechnic University, China.

Durchführung: 80 Gonarthrosepatienten (♂ 11, ♀ 69), mittleres Alter 62 Jahre, mittlerer BMI 27,7 kg/m² haben über sechs Monate Lyprinol[®], ein Lipidextrakt der Grünlippenmuschel, oder Placebo eingenommen. Paracetamol diente als rescue medication. Ergebnisse wurden festgehalten nach 0,2,4,8,12,18 und 24 Wochen, zur Auswertung dienten VAS, COKS (Chinese version of the Oxford Knee Score), CAIMS2-SF (Chinese version of the Arthritis Impact Measurement Scale 2-short form), ESR (erythrocyte sedimentation rate) und CRP (C-reactive protein). Der Kellgren-Lawrence Score der Probanden wurde nicht angegeben. 13 Probanden schieden im Verlauf der Studie aus.

Ergebnis: Die Ergebnisse zeigen eine Verbesserung aller Parameter in beiden Gruppen. Schmerzreduktion und Verbesserung funktioneller und psychologischer Parameter waren in der Lyprinol[®]-Gruppe größer.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass Lyprinol[®] als sichere Option bei der Behandlung von Arthrose eingesetzt werden kann.

RoB: Ein Selection Bias liegt aufgrund der Randomisierung nicht vor. Ein Performance Bias wird ausgeschlossen, indem die Paracetamol-Co-Medikation in der Adjustierung der Ergebnisse mitberücksichtigt werden. Ein Detection Bias ist gering durch die überwiegende Analyse objektiver Daten. Ein Attrition Bias wird durch das ITT-Verfahren vermieden. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als gering einzustufen.

4.12.3. Zawadzki et al. (2013), Polen

Zawadzki et al. publizierten im Jahr 2013 die randomisierte Studie: „Perna Canaliculus Lipid Complex Pcs0-524 Demonstrated Pain Relief for Osteoarthritis Patients Benchmarked against Fish Oil, a Randomized Trial, without Placebo Control“ der Clinic of Rheumatology and Internal Medicine, Academic Clinical Hospital, Wroclaw, Polen.

Durchführung: Die Autoren rekrutierten 50 Teilnehmer (♂ 6, ♀ 44), mittleres Alter 66 Jahre, mittlerer BMI 28 kg/m², die überwiegend an Gonarthrose aber auch an Coxarthrose litten. 25 Teilnehmer bekamen Lipid-Extrakt der Grünlippmuschel (PCSO-524™), die anderen 25 Teilnehmer Fischöl. Die Einnahme erfolgte zweimal täglich über 12 Wochen. In dieser Studie wurden die VAS, sowie der HAQ - Fragebogen (Health Assessment Questionnaire for Patient Self-Assessment of Activity) zur Auswertung genutzt. Nebenwirkung wie Durchfall, Übelkeit und Magenschmerzen traten nur in der Fischöl Gruppe auf. Der Kellgren-Lawrence Score der Probanden wurde nicht angegeben. Drei Probanden schieden im Verlauf der Studie aus.

Ergebnis: Beim dem Lipid-Extrakt zeigte sich eine signifikante starke Schmerzreduktion und höhere Bewegungsaktivität, bei Fischöl dagegen keine Schmerzlinderung. Diese Effekte verstärkten sich mit der Therapiedauer.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass in Zukunft die Studien immer Placebo-kontrolliert sein sollten um die Lipid-Extrakt Dosierung zu untersuchen. Darüber hinaus sollten biochemische Analysen erfolgen für eine genauere Untersuchung der Moleküle.

RoB: Ein Selection Bias wird durch die Randomisierung ausgeschlossen. Ein Performance Bias ist vorhanden, aber gering, da nur Paracetamol als Co-Medikation erlaubt war. Ein Detection Bias kann vorliegen, da über die Fragebögen subjektive Patientenangaben ausgewertet werden. Ein Attrition Bias ist nicht vorhanden. Ein Reporting Bias kann nicht erkannt werden. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel einzustufen.

4.12.4. Stebbings et al. (2017), Neuseeland

Stebbing et al. publizierten im Jahr 2017 die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie „A randomized double-blind placebo-controlled trial to investigate the effectiveness and safety of a novel green-lipped mussel extract -BioLex® -for managing pain in moderate to severe osteoarthritis of the hip and knee“ der University of Otago, Dunedin, Neuseeland.

Durchführung: Die Autoren testeten BioLex®-GLM, einen Extrakt aus Grünlippmuschel, welcher angereichert mit N-Acylethanolamin und ω-3-Fettsäuren ist, an 80 neuseeländischen Probanden (♂ 36, ♀ 54), mit Kellgren-Lawrence Scores zwischen I und IV, mittleres Alter

66 Jahre, mittlerer BMI 30,1 kg/m². 39 Probanden bekamen BioLex[®]-GLM, die Kontrollgruppe erhielt ein Placebo. Zur Auswertung wurden VAS, OAQoL, HAQ, und WOMAC verwendet. Nahrungsergänzungsmittel wie Glucosamin wurden vor Beginn der Studie abgesetzt, aber die Probanden nahmen in unterschiedlicher Menge weiterhin Paracetamol. 15 Probanden schieden im Verlauf der Studie aus.

Ergebnis: Es konnte in der primären Auswertung kein Unterschied zwischen Test- und Placebo-Gruppe festgestellt werden. In der BioLex[®]-GLM-Extrakt Gruppe zeigte sich eine Abnahme der Paracetamol-Einnahme.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass BioLex[®]-GLM-Extrakt keine offensichtlichen nachteiligen Auswirkungen hat. Es gab keine signifikante Verbesserung von Schmerzen bei mäßiger bis schwere Arthrose, aber es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Verwendung von Paracetamol. Weitere Studien mit höheren Dosen von BioLex[®]-GLM-Extrakt sollten folgen.

RoB: Ein Selection Bias liegt aufgrund der Randomisierung nicht vor. Ein Performance Bias kann durch die individuell erlaubte Co-Medikation resultieren, die zwar dokumentiert, aber nicht berücksichtigt wird. Ein Detection Bias liegt im mittleren Bereich durch die Analyse subjektiver und objektiver Daten. Ein Attrition Bias liegt nicht vor. Ein Reporting Bias ist ebenfalls nicht vorhanden. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel einzustufen.

4.13 Passionsfrucht

4.13.1. Farid et al. (2010), Iran

Farid et al. publizierte 2010 die randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie „Oral intake of purple passion fruit peel extract reduces pain and stiffness and improves physical function in adult patients with knee osteoarthritis“ des Immunology Research Center, BuALLI Institute, Mashhad University of Medical Sciences, Iran.

Durchführung: Die Autoren verglichen die Wirkung von PFP (Passion Fruit Peel) in Form von Tabletten (150 mg) mit Placebo bei 40 Gonarthrosepatienten mit Kellgren-Lawrence Score I-II. Die Ergebnisse von 33 Patienten (♂ 8, ♀ 25) wurden ausgewertet. Sechs Probanden schieden im Verlauf der Studie aus. Die Auswertung erfolgte mittels WOMAC. Angaben über BMI und mittleres Alter der Teilnehmer wurde nicht gemacht.

Ergebnis: Nach 60 Tagen verbesserten sich Gesamt-WOMAC, Beweglichkeit, Schmerz und Steifheit.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass die Einnahme von PFP Arthrosesymptome erheblich lindert. Die antioxidative und entzündungshemmende Eigenschaften von PFP könnte eine Erklärung dafür sein.

RoB: Ein Selection Bias wird durch die Randomisierung vermieden. Ein Performance Bias kann durch die erlaubte Co-Medikation resultieren. Ein Detection Bias kann durch die Auswertung subjektiver Probandenangaben entstehen. Ein Attrition Bias liegt vor, da nur die per-protocol-Teilnehmer in der Auswertung berücksichtigt werden. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als hoch einzustufen.

4.14 Gelbwurz (Curcuma)

4.14.1. Kuptniratsaikul et al. (2009), Thailand

Kuptniratsaikul et al. publizierten im Jahr 2009 die randomisierte, kontrollierte Studie „Efficacy and safety of Curcuma domestica extracts in patients with knee osteoarthritis“ des University Hospital in Bangkok, Thailand.

Durchführung: Die Autoren untersuchten die Wirkung von Curcuma domestica auf primäre Gonarthrose in den Jahren 2005-2006. 107 Gonarthrosepatienten (♂ 21, ♀ 86), mittleres Alter 60,6 Jahre, mittlerer BMI 26 kg/m², aufgeteilt in zwei Gruppen, bekamen 800 mg Ibuprofen oder 2 g Curcuma domestica Extrakt täglich über sechs Wochen. Zur Auswertung wurde die Zeit für 100 m Gehen und Treppensteigen ausgewertet. Angaben zum Kellgren-Lawrence Score wurden nicht gemacht. Sieben Patienten schieden im Verlauf der Studie aus.

Ergebnis: Es zeigte sich eine Schmerzreduktion bei Geradeauslaufen und Treppensteigen, aber keine signifikante unterschiedliche Wirkung zwischen Curcuma domestica-Extrakt und Ibuprofen. Die Nebenwirkungen waren bei beiden Gruppen etwa gleich.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass der Curcuma domestica-Extrakt genauso effizient ist wie Ibuprofen.

RoB: Ein Selection Bias wird durch das Studiendesign ausgeschlossen. Ein Performance Bias wird durch das Verbot jeglicher Co-Medikation während der Studiendauer ebenfalls ausgeschlossen. Ein Detection Bias liegt im mittleren Bereich durch die Analyse subjektiver und objektiver Daten. Ein Attrition Bias ist vorhanden, da nur eine per-protocol-Auswertung vorgenommen wurde. Ein Reporting Bias ist vorhanden, da bei der Wirksamkeitsanalyse per-protocol ausgewertet wird (die Ergebnisse also besser ausfallen), die Nebenwirkungsanalyse aber auf die gesamte randomisierte Probandenzahl bezogen wird. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel bis hoch einzustufen.

4.14.2. Kertia et al. (2012), Indonesien

Kertia et al. publizierten im Jahr 2012 die prospektive, randomisierte, Einfachblindstudie „Ability of curcuminoid compared to diclofenac sodium in reducing the secretion of cyclooxygenase-2 enzyme by synovial fluid's monocytes of patients with osteoarthritis“ des Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesien.

Durchführung: Die Autoren verglichen bei 80 Gonarthrosepatienten (♂ 27, ♀ 53), mittleres Alter 64 Jahre, mittlerer BMI 26 kg/m², die Wirkung von 30 mg Curcumin-Extrakt mit 25 mg Diclofenac Natrium jeweils dreimal täglich über vier Wochen oral eingenommen. Fokus dieser Studie lag auf der Hemmung der Sekretion des Enzyms COX-2 in der Gelenkflüssigkeit. Der Kellgren-Lawrence Score der Teilnehmer wurde nicht angegeben. Sieben Probanden schieden im Verlauf der Studie aus.

Ergebnis: Die Einnahme von Curcumin-Extrakt und Diclofenac zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass Curcuminoid aus *Curcuma domestica* die Sekretion des Cyclooxygenase-2 Enzym (COX-2-Enzym) der Synovialflüssigkeitsmonozyten bei Patienten mit Gonarthrose unterdrückt.

RoB: Ein Selection Bias wird durch die Randomisierung vermieden. Ein Performance Bias sollte zwar durch die wash-out Phase ausgeschlossen werden, liegt jedoch aufgrund der erlaubten Paracetamol-Medikation noch vor. Ein Detection Bias ist infolge der Analyse objektiver Parameter gering. Ein Attrition Bias resultiert durch die Auswertung der per-protocol-Teilnehmer. Ein Reporting Bias ist nicht ersichtlich. Der Gesamt-RoB ist daher als gering bis mittel einzustufen.

4.14.3. Madhu et al. (2013), Indien

Madhu et al. publizierten im Jahr 2013 die randomisierte, placebokontrollierte Studie „Safety and efficacy of Curcuma longa extract in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial“ der Division of Clinical Pharmacology, St. John's Medical College, Bangalore, Indien.

Durchführung: Die Studie hatte das Ziel, Effizienz und Sicherheit von Gelbwurz zu validieren. Untersucht wurden 120 Probanden (♂ 37, ♀ 83) mit Kellgren-Lawrence Score II-III, mittleres Alter 57 Jahre, mittlerer BMI 27 kg/m². Die Behandlung bestand aus 400 mg Placebo oder 500 mg NR-INF-02 (Kombination aus wässrigem Gelbwurz-Extrakt und Gelbwurz-Öl) oder

750 mg Glucosaminsulfat allein oder kombiniert mit NR-INF-02 zweimal täglich. Die Auswertung erfolgte nach 21 und 42 Behandlungstagen mittels WOMAC, VAS und CGIC (Clinical Global Impression of Change). Zehn Teilnehmer schieden im Verlauf der Studie aus.

Ergebnis: In der Auswertung zeigten alle Behandlungsmethoden bessere Ergebnisse als die Placebo-Gruppe.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass Sicherheit und Wirksamkeit von NR-INF-02 bei primärer Gonarthrose bewiesen wurde.

RoB: Ein Selection Bias liegt aufgrund der Randomisierung nicht vor. Ein Performance Bias wird durch Ausschluss jeglicher zusätzlichen Therapie und Medikation vermieden. Ein Detection Bias kann durch die Auswertung subjektiver Probandenangaben zustande kommen. Ein Attrition Bias liegt vor, da nur die per-protocol Teilnehmer ausgewertet werden. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel bis hoch einzustufen.

4.14.4. Kuptniratsaikul et al. (2014), Thailand

Kuptniratsaikul et al. publizierte im Jahr 2014 die randomisierte Multicenterstudie „Efficacy and safety of Curcuma domestica extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study“ des Department of Rehabilitation Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Thailand.

Durchführung: 367 Gonarthrosepatienten wurden rekrutiert. Vollständig analysiert wurden 331 Patienten (♂ 33, ♀ 298) mit Kellgren-Lawrence Score I-IV, mittleres Alter 60 Jahre, mittlerer BMI 26 kg/m². 185 Patienten bekamen 1500 mg/d Curcuma domestica Extrakt für vier Wochen, 182 Patienten im gleichen Zeitraum 1200 mg/d Ibuprofen.

Ergebnis: In der Auswertung mittels WOMAC zeichneten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen ab. Allerdings waren abdominale Beschwerden häufiger in der Ibuprofen-Gruppe zu verzeichnen.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass Curcuma domestica Extrakt so wirksam ist wie Ibuprofen für die Behandlung von Gonarthrose.

RoB: Ein Selection Bias wird durch das Studiendesign ausgeschlossen. Ein Performance Bias liegt durch die erlaubte Co-Medikation von Tramadol im mittleren Bereich. Ein Detection Bias kann durch die Auswertung subjektiver Probandenangaben resultieren. Ein Attrition Bias liegt infolge der alleinigen Berücksichtigung der per-protocol-Teilnehmer vor. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel bis hoch einzustufen.

4.15 Weihrauch

4.15.1. Kimmatkar et al. (2003), Indien

Kimmatkar et al. publizierten im Jahr 2003 randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinde Crossoverstudie „Efficacy and tolerability of *Boswellia serrata* extract in treatment of osteoarthritis of knee--a randomized double blind placebo controlled trial“ des MS Orthopedics, Indira Gandhi Medical College, Nagpur, Indien.

Durchführung: Die Autoren untersuchten bei 30 Gonarthrosepatienten (♂ 12, ♀ 18), mittleres Alter 59 Jahre, mittlerer BMI 26 kg/m², die Wirkung von Weihrauch. Zielsetzung der Studie war die Schmerz- und Entzündungsreduktion. 15 Probanden wurden mit je 1 mg 40 %igem Weihrauchextrakt täglich über einen Zeitraum von acht Wochen behandelt, die anderen mit Placebo, danach folgte eine wash-out Phase und anschließend ein Gruppentausch. Über Studienausscheider und Kellgren-Lawrence Score wurden keine Angaben gemacht.

Ergebnis: Als Resultat verzeichneten die Autoren signifikante Reduzierungen von Schmerz und Schwellungen. Außerdem berichteten die Patienten von erhöhter Belastungsfähigkeit und Beweglichkeit, aber auch von leichten gastrointestinalen Beschwerden während der Studie.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass Weihrauchextrakt auch als mögliche Therapie bei anderen Arthrosen eingesetzt werden könnte.

RoB: Ein Selection Bias wird durch das Studiendesign vermieden. Ein Performance Bias liegt bedingt durch die wash-out Phase nicht vor. Ein Detection Bias kann durch die Auswertung subjektiver Probandenangaben resultieren. Ein Attrition Bias liegt nicht vor. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als gering bis mittel einzustufen.

4.15.2. Sengupta et al. (2010), Indien

Sengupta et al. publizierten im Jahr 2010 die randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie „Comparative efficacy and tolerability of 5-Loxin and Aflapin Against osteoarthritis of the knee: a double blind, randomized, placebo controlled clinical study“ des Laila Impex R&D Center, Jawahar Autonagar, Vijayawada, Indien.

Durchführung: Die Autoren beobachteten 60 Patienten von Juli bis Dezember 2008. Drei Patienten schieden im Verlauf der Studie aus. Auswertet wurden 57 Probanden (♂ 19, ♀ 38), mittleres Alter 52 Jahre, mittlerer BMI 25 kg/m². 20 Probanden bekamen 5-Loxin® (*Boswellia serrata* Extrakt), 20 Patienten Aflapin® (eine neue Zusammensetzung aus *Boswellia serrata* Gummiharz) und 20 Patienten ein Placebo. Testmethoden umfassten WOMAC, VAS, Blutbild und Röntgen. Angaben zum Kellgren-Lawrence Score wurden nicht gemacht.

Ergebnis: 5-Loxin® und Aflapin® verbesserten signifikant die Gelenkfunktion. Aflapin® zeigte eine bessere therapeutische Wirksamkeit gegenüber 5-Loxin®.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass die vorliegende Studie den Beweis für die potenzielle Wirksamkeit und Verträglichkeit von von 5-Loxin® und Aflapin® bei Patienten mit Arthrose liefert. Langfristige Supplementierungen von 5-Loxin® und Aflapin® sind für den Menschen unbedenklich. Sie sollten als alternative therapeutische Option, als Nahrungsergänzungsmittel für die Behandlung von Arthrose eingesetzt werden.

RoB: Ein Selection Bias wird durch das Studiendesign vermieden. Ein Performance Bias wird infolge der wash-out Phase sowie der Anordnung, drei Tage vor jedem Test keine Schmerzmedikation einzunehmen, verringert. Ein Detection Bias kann aufgrund der Auswertung subjektiver Probandenangaben vorliegen. Ein Attrition Bias ist aufgrund der Auswertung der per-protocol Teilnehmer vorhanden. Ein Reporting Bias ist nicht ersichtlich. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel einzustufen.

4.15.3. Vishal et al. (2011), Indien

Vishal et al. publizierten im Jahr 2011 die randomisierten placebokontrollierte Doppelblindstudie „A double blind, randomized, placebo controlled clinical study evaluates the early efficacy of aflapin in subjects with osteoarthritis of knee“ des Department of Orthopedics, Alluri Sitarama Raju Academy of Medical Sciences, Eluru, Indien.

Durchführung: Ausgewertet wurden 59 von 60 Gonarthrosepatienten. 29 Patienten (♂ 11, ♀ 18), mittleres Alter 55,3 Jahre, mittlerer BMI 25 kg/m² bekamen ein Placebo, 30 Patienten (♂ 11, ♀ 19), mittleres Alter 53,2 Jahre, mittlerer BMI 25 kg/m² bekamen Aflapin®. Zur Auswertung wurden WOMAC, VAS und Lequesne-Index verwendet. Über den Kellgren-Lawrence Score der Patienten wurden keine Angaben gemacht.

Ergebnis: Die Autoren stellten nach 30-tägiger Therapie mit 100 mg/Tag Aflapin® (Zusammensetzung aus *Boswellia serrata* Gummiharz) über WOMAC, VAS und Lequesne-Index signifikante Schmerzreduktion und Verbesserung der Funktionsfähigkeit ohne stärkere Nebenwirkungen fest. Aflapin® verbessert signifikant die Gelenkfunktion und lindert die Schmerzen bereits nach fünf Tagen Behandlung.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass die vorliegende Studie die potenzielle Wirksamkeit und Sicherheit von Aflapin® bestätigt. Die Studie belegt außerdem die schnelle therapeutische Wirkung von Aflapin®. Aflapin® könnte eine nützliche Alternative zur Behandlung von Arthrose sein.

RoB: Ein Selection Bias wird durch die Randomisierung ausgeschlossen. Einem Performance Bias wird durch die wash-out Phase sowie die Anordnung, drei Tage vor den Tests keine Schmerzmedikation einzunehmen, vorgebeugt. Ein Detection Bias kann durch die Auswertung subjektiver Probandenangaben einfließen, wird hier jedoch über die zusätzliche Analyse objektiver Laborparameter verringert. Ein Attrition Bias liegt nicht vor. Ein Reporting Bias ist nicht ersichtlich. Der Gesamt-RoB ist daher als gering bis mittel einzustufen.

4.16 Weidenrinde

4.16.1. Schmid et al. (2000), Deutschland

Schmid et al. publizierten im Jahr 2000 die randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie „Wirksamkeit und Verträglichkeit eines standardisierten Weidenrindenextraktes bei Arthrosepatienten: Randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie“ des Pharmazeutischen Instituts der Universität Tübingen, Deutschland.

Durchführung: Untersucht wurden 78 stationäre Patienten mit Cox- und Gonarthrose (♂ 59, ♀ 19) mit einem mittleren Alter von 53 Jahre. 39 Patienten bekamen zwei Wochen lang Weidenrindenextrakt entsprechend einer Dosis von 240 mg Salicin, die anderen Placebos. Festgehalten wurden die Ergebnisse anhand von VAS und WOMAC. Fünf Teilnehmer schieden im Verlauf der Studie aus, weitere zehn Teilnehmer verletzten das Studienprotokoll. Zum Kellgren-Lawrence Score und BMI der Patienten wurden keine Angaben gemacht.

Ergebnis: Es konnte eine mittelmäßige analgetische Wirkung von Salicin bei Arthrose nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass die Auswertung auf eine Wirksamkeit von Salicin hindeutet. Weitere Untersuchungen sind gerechtfertigt und sollten folgen.

RoB: Ein Selection Bias wird über die Randomisierung ausgeschlossen. Ein Performance Bias wird ebenfalls vermieden, indem außer der wash-out Phase auch generell jede Schmerzmedikation untersagt war. Zudem wird eine frühere Analgetika-Einnahme mit in die Adjustierung der Ergebnisse aufgenommen. Ein Detection Bias kann über die Auswertung subjektiver Probandenangaben einfließen. Ein Attrition Bias wird durch die ITT-Auswertung verhindert. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als gering bis mittel einzustufen.

4.16.2. Biegert et al. (2004), Deutschland

Biegert et al. publizierten im Jahr 2004 die randomisierte, doppelblinde Studie „Efficacy and safety of willow bark extract in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: results

of 2 randomized double-blind controlled trials“ des Pharmazeutischen Instituts der Eberhard-Karls-Universität, Tübingen, Deutschland.

Durchführung: 127 ambulante Gon- und Coxarthrosepatienten (♂ 53, ♀ 74), mittleres Alter 62 Jahre, wurden in drei Gruppen aufgeteilt. Die Autoren verglichen die Einnahme von Diclofenac (100 mg/d), Salicin (240 mg/d) und Placebo. Zur Auswertung erfolgte anhand von VAS, WOMAC und SF-36. Angaben über den Kellgren-Lawrence Score und den BMI der Probanden wurden nicht gemacht. 21 Probanden schieden im Verlauf der Studie aus.

Ergebnis: Nach der sechswöchigen Studienphase ergab die Auswertung eine Verbesserung in der Weidenrindengruppe um 16,7 %, verglichen mit einer Verbesserung um 46,9 % unter Diclofenac und 10 % unter Placebo im WOMAC-Score. Insgesamt zeigten sich in SF-36 und WOMAC statistisch keine auffälligen Unterschiede zugunsten der Weidenrinde.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass der Weidenrindenextrakt keine relevante Wirksamkeit bei Arthrosepatienten hat.

RoB: Ein Selection Bias wird durch das Studiendesign ausgeschlossen. Ein Performance Bias wird durch die wash-out Phase sowie durch die statistische Berücksichtigung der erlaubten Physiotherapie während der Studiendauer reduziert, liegt geringfügig aufgrund einer erlaubten Aspirin-Co-Medikation noch vor. Ein Detection Bias fließt durch die Auswertung subjektiver Probandenangaben ein, wird hier jedoch über die zusätzliche Auswertung objektiver Laborparameter verringert. Ein Attrition Bias liegt nicht vor, da sowohl eine ITT- als auch eine PPT-Analyse durchgeführt wird. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als gering bis mittel einzustufen.

4.17 Beinwell

4.17.1. Grube et al. (2007)

Grube et al. publizierten im Jahr 2007 die randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Bicenterstudie, „Efficacy of a comfrey root (*Symphyti offic. radix*) extract ointment in the treatment of patients with painful osteoarthritis of the knee: results of a double-blind, randomised, bicenter, placebo-controlled trial“ der Merck Selbstmedikation GmbH, Darmstadt, Deutschland.

Durchführung: 220 Patienten mit Knieschmerzen (♂ 67, ♀ 153) im mittleren Alter von 57,9 Jahren, wurden in die Analyse einbezogen. Die Autoren verglichen drei Wochen lang die Wirkung von 6 g Beinwellwurzel-Salbe täglich lokal aufgetragen, mit Placebo. Dazu wurde die auf dem

pharmazeutischen Markt erhältliche Kytta[®]-Salbe verwendet, die aus Beinwellwurzel gewonnenen Pflanzenextrakt enthält. Dabei wurden bei der Auswertung verschiedenste Parameter berücksichtigt, unter anderem VAS, WOMAC, SF-36, Winkelmessung und CGI (Clinical Global Impression). Angaben über den Kellgren-Lawrence Score und den BMI der Probanden wurden nicht gemacht. 34 Probanden wurden im Verlauf der Studie ausgeschlossen.

Ergebnis: In der Kytta[®]-Gruppe konnten signifikant bessere Ergebnisse insbesondere in der Schmerzreduktion verzeichnet werden, sowie eine Erhöhung der Lebensqualität und Beweglichkeit des Knies.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass die Beinwellwurzel-Extrakt-Salbe gut geeignet ist für die Behandlung der Arthrose des Knies.

RoB: Ein Selection Bias wird durch das Studiendesign vermieden. Ein Performance Bias ist wahrscheinlich, da keinerlei Angaben zu Co-Medikationen oder Therapien gemacht werden. Ein Detection Bias kann durch die Auswertung subjektiver Probandenangaben resultieren, wird hier aber durch die zusätzliche Analyse objektiver klinischer Daten verringert. Ein Attrition Bias ist wahrscheinlich, da aus der Publikation nicht hervorgeht, welche Gruppenergebnisse ausgewertet werden. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel bis hoch einzustufen.

4.18 Mischungen

4.18.1. Oben et al. (2009), Kamerun

Oben et al. publizierten im Jahr 2009 die randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Pilotstudie „Phellodendron and Citrus extracts benefit joint health in osteoarthritis patients: a pilot, double-blind, placebo-controlled study“ des Laboratory of Nutrition & Nutritional Biochemistry, Department of Biochemistry, University of Yaounde I, Kamerun.

Durchführung: Die Autoren untersuchten die Wirkung einer Zitrusextrakt-Korkbaum-Mischung namens NP-06-1. 45 Patienten mit Gonarthrose wurden über einen Zeitraum von acht Wochen beobachtet. Nach einer Einteilung bezüglich Normal- und Übergewicht (mittlerer BMI 24 kg/m² und 31 kg/m²) bekamen die Probanden zweimal täglich NP-06-1 oder Placebo verabreicht. 35 Patienten schieden im Verlauf der Studie aus. Es wurden keine Angaben wie Geschlecht, mittleres Alter oder Kellgren-Lawrence Score über die Probanden gemacht.

Ergebnis: In der Auswertung wurden Lequesne Index, CRP und ESR (Erythrozytensedimentationsrate) angewandt. Dabei zeigten sich in beiden NP-06-1 Gruppen reduzierte Schmerzen, CRP-Werte und signifikanter Gewichtsverlust, aber keine Veränderung des ESR.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, das NP-06-1 in dieser Pilotstudie positive Auswirkungen auf die Symptome der Gonarthrose hat.

RoB: Ein Selection Bias soll durch die Randomisierung vermieden werden, es ist aufgrund der voreingestellten Zuordnung „Übergewicht/Normalgewicht“ jedoch fraglich. Ein Performance Bias wird durch das Verbot jeglicher Co-Medikation geringgehalten, liegt jedoch durch die erlaubten Physiotherapien und Diäten vor. Ein Detection Bias kann aufgrund der Analyse subjektiver Probandenangaben resultieren, wird aber durch die parallele Analyse von Laborparametern verringert. Ein Attrition Bias ist möglich, da nicht ersichtlich ist, ob die ITT- oder die PP-Gruppe ausgewertet wurden. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel einzustufen.

4.18.2. Mehta et al. (2007), Indien

Mehta et al publizierten im Jahr 2007 randomisierte, doppelblinde, Multicenterstudie „Comparison of glucosamine sulfate and a polyherbal supplement for the relief of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial“ des Vedic Lifesciences, Mumbai, Indien.

Durchführung: Die Autoren verglichen die Einflüsse von Katzenkrallen und Maca-Pflanze (Reparagen) mit Glucosaminsulfat. Beobachtet wurden 95 Patienten (♂ 24, ♀ 71) mit Kellgren-Lawrence Score II-III. 47 Teilnehmer, mittleres Alter 55,1 Jahre, nahmen zweimal täglich 1500 mg Glucosaminsulfat und 48 Teilnehmer, mittleres Alter 51,9 Jahre bekamen Reparagen aus 300 mg Katzenkrallen und 1500 mg Maca-Pflanze. Festgehalten wurden WOMAC, VAS, Blutwerte, Vitalzeichen und Schmerzmittelverbrauch nach 1,2,4,6 und 8 Wochen. 16 Teilnehmer schieden im Verlauf der Studie aus. Angaben über den BMI der Probanden wurden nicht gemacht.

Ergebnis: In beiden Gruppen ergab sich eine Verbesserung von Schmerz, Steifheit und Beweglichkeit. Des Weiteren wurde eine geringere Einnahme von Schmerzmittel in der Reparagen-Gruppe festgestellt.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass Reparagen und Glucosaminsulfat eine Linderung der Arthrosebeschwerden bewirken, insbesondere Schmerzen. Beide Präparate waren gut verträglich Reparagen sollte als Behandlungsoption von Arthrose eingesetzt werden.

RoB: Ein Selection Bias wird durch das Studiendesign vermieden. Ein Performance Bias ist durch die Co-Medikation gegeben. Ein Detection Bias kann durch die Analyse subjektiver Angaben resultieren, wird aber durch die Analyse objektiver Daten verringert. Ein Attrition Bias liegt infolge der PP-Analyse vor. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel bis hoch einzustufen.

4.18.3. Myers et al. (2010), Australien

Myers et al. publizierten im Jahr 2010 die nicht verblindete Zweiphasen-Pilotstudie „A combined phase I and II open label study on the effects of a seaweed extract nutrient complex on osteoarthritis“, der School of Health and Human Sciences, Southern Cross University, Australia.

Durchführung: Die Autoren untersuchten im Jahr 2008 die antiinflammatorische Wirkung von Maritech® Extrakt bei Gonarthrose. Der Extrakt bestand aus den Braunen Meeresalgen Fucus vesiculosus (85 %), Macrocystis pyrifera (10 %), Laminaria japonica (5 %) sowie Vitamin B6, Zink und Mangan. Behandelt wurden sieben Männer (mittleres Alter 57,1 Jahre) und fünf Frauen (mittleres Alter 62 Jahre) mit der oralen Gabe von 100 mg oder 1000 mg Maritech® Extrakt pro Tag. Ergebnisse wurden mit COAT (Comprehensive arthritis test) und Blutbild vor und nach zwölf Behandlungen festgehalten. Ein Teilnehmer schied im Verlauf der Studie aus. Angaben über den BMI und den Kellgren-Lawrence Score der Probanden wurden nicht gemacht.

Ergebnis: Symptome der Arthrose waren signifikant gesenkt, bei höherer Dosis waren die Unterschiede größer. Keine signifikante Veränderung konnte im Blutbild verzeichnet werden. Lediglich erhöhte Serumalbumin-Werte waren im Blutbild auffällig, diese wurden als klinisch irrelevant eingestuft.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass Maritech® Extrakt bei Gonarthrose sicher in der Anwendung ist. Die beobachtete Wirkung sollte in einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie weiter untersucht werden.

RoB: Ein Selection Bias entfiel aufgrund des Studiendesigns. Ein Performance Bias soll durch die wash-out Phase und weitere Restriktionen ausgeschlossen werden, liegt aufgrund der individuellen erlaubten Paracetamol-Medikation in geringem Maße vor, da die statistische Analyse zwar nicht signifikante Unterschiede der Paracetamol-Einnahme zwischen den Gruppen ergab, über die individuellen Auswirkungen der Schmerzmedikation allerdings keine Angaben gemacht werden können. Ein Detection Bias kann durch die Auswertung subjektiver Probandenangaben resultieren, wird hier jedoch durch die zusätzliche Analyse objektiver Laborparameter verringert. Ein Attrition Bias liegt nicht vor. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als gering bis mittel einzustufen.

4.19 Thermotherapie

4.19.1. Stange-Rezende et al. (2006), Österreich

Stange-Rezende et al. publizierten im Jahr 2006 die randomisierte, kontrollierte Cross-over-Studie „Clinical study on the effect of infrared radiation of a tiled stove on patients with hand osteoarthritis“ der Vienna Medical University, Department of Internal Medicine III, Division of Rheumatology, Wien, Österreich.

Durchführung: Die Autoren untersuchten den Effekt von Infrarotstrahlung auf Arthrose bei 45 Patienten (♂ 3, ♀ 45), mittleres Alter 60 Jahre. Teilnehmer der Gruppe A verbrachten täglich drei Stunden über einen Zeitraum von drei Wochen in einem Raum mit einem geheizten Kachelofen. Nach zwei Wochen ohne Behandlung startete eine dreiwöchige Beobachtungsphase und ein Tausch mit Gruppe B. Zur Auswertung wurde VAS, MPUT (Moberg Picking-up Test), AUSCAN (Australien / Canadian Osteoarthritis Hand Index), MOS (Medical Outcomes Study) und SF-36 verwendet. Zehn Teilnehmer schieden im Verlauf der Studie aus. Angaben über den BMI und den Kellgren-Lawrence Score der Probanden wurden nicht gemacht.

Ergebnis: Die Studie bewies durch ihre Ergebnisse keine positiven Effekte des Kachelofens, dennoch zeigte sie eine gewisse Tendenz hinsichtlich Schmerzreduktion durch IR-Strahlung.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass die Studie keinen eindeutigen positiven Effekt nachweisen konnte. Es bleibt jedoch zu klären, ob eine höhere Dauer pro Anwendung oder eine längere Behandlungsdauer zu einem Anstieg der möglichen Effekte auf den Schmerz geführt hätte.

RoB: Ein Selection Bias wird durch das Studiendesign ausgeschlossen. Ein Performance Bias liegt vor, da die Probanden jegliche Co-Medikation sowie Physiotherapien und Sport während der Studie weiterführen sollten. Ein Detection Bias kann durch die Auswertung subjektiver Probandenangaben entstehen. Ein Attrition Bias kann vorliegen, da nicht erkennbar ist, aus wie vielen Probanden die Gruppen jeweils bestanden. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel bis hoch einzustufen.

4.19.2. Denegar et al. (2010), USA

Denegar et al. 2010 publizierten im Jahr 2010 die offene, randomisierte Studie von „Preferences for heat, cold, or contrast in patients with knee osteoarthritis affect treatment response“ des Human Performance Laboratory and Physical Therapy Program, Department of Kinesiology, University of Connecticut, USA.

Durchführung: Sie beobachteten 34 Patienten (♂ 11, ♀ 23) mit Kellgren-Lawrence Score II-IV, mittleres Alter 62 Jahre, während einer Wärme-, Kälte- oder Kontrastbehandlung. Die unterschiedlichen Anwendungen wurden mit Hilfe von zirkulierendem Wasser durch ein Umschlagtuch ermöglicht. Jeder Patient erhielt jede Behandlung fünf Tage lang zweimal täglich. Ergebnisse wurden durch VAS und KOOS (knee injury and osteoarthritis outcome score) am Anfang, zweimal wöchentlich und zum Abschluss der Behandlung festgehalten. Zwei Teilnehmer schieden im Verlauf der Studie aus. Angaben über den BMI der Patienten wurden nicht gemacht.

Ergebnis: 48 % der Probanden bevorzugten eine Wärmebehandlung, jeweils 24 % der Probanden eine Kälte- oder Kontrastbehandlung.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgerten daraus, dass die Patienten ausprobieren sollten, was ihnen besser hilft.

RoB: Ein Selection Bias liegt aufgrund des Studiendesigns nicht vor. Ein Performance Bias kann durch die Tatsache entstehen, dass alle bisherigen Medikationen auch während der Studie weiterverwendet werden durften. Ein Detection Bias kann durch die Auswertung subjektiver Probandenangaben entstehen. Ein Attrition Bias liegt nicht vor. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel einzustufen.

4.19.3. Hsieh et al. (2012), Taiwan

Hsieh et al. publizierten im Jahr 2012 die randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie „Therapeutic effects of short-term monochromatic infrared energy therapy on patients with knee osteoarthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study“ des Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Shin Kong Wu Ho-Su Memorial Hospital, Taipei, Taiwan.

Durchführung: Die Autoren befassten sich mit der Validierung von Infrarotlicht. Sie verwendeten Infrarotlicht mit nur einem definierten Ausschnitt aus dem Wellenspektrum. Die Rekrutierung dauerte von Januar bis Dezember 2009 und alle Teilnehmer wurden vier Wochen lang beobachtet. In die Studie eingeschlossen wurden 73 Gonarthrosepatienten (♂ 10, ♀ 63) mit Kellgren-Lawrence Score I-IV, mittleres Alter 61 Jahre, mittlerer BMI 26 kg/m². Die Autoren beobachteten die Effekte von sechs Anwendungen über 40 Minuten mit MIRE im Vergleich zu Behandlungen mit Placebo-Infrarotlicht am Kniegelenk. Zur Auswertung wurden Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), Lysholm Knee Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Multidimensional Fatigue Inventory (MFI), Chronic Pain Grade questionnaire (CPGS), Osteoarthritis Quality of Life Questionnaire (OAQoL) und World Health Organization Quality of Life-bref (WHOQOL-BREF) verwendet. Im Verlauf der Studie schieden sechs Teilnehmer aus.

Ergebnis: Bei allen Auswertungsmethoden zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass die Kurzzeitbehandlung mit MIRE keine positive Wirkung auf Arthrose hat bezüglich Körperfunktion, Aktivität und Lebensqualität.

RoB: Ein Selection Bias wird durch die Randomisierung ausgeschlossen. Ein Performance Bias kann vorliegen, da über begleitende Behandlungen und Medikationen keine Angaben gemacht werden. Ein Detection Bias ergibt sich durch die Auswertung subjektiver Probandenangaben, könnte aber durch die Menge an Daten wiederum geglättet werden. Ein Attrition Bias liegt nicht vor. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel einzustufen.

4.19.4. Sarsan et al. (2012), Türkei

Sarsan et al. publizierten im Jahr 2012 die prospektive, randomisierte und kontrollierte Einfachblindstudie „Comparing the efficacy of mature mud pack and hot pack treatments for knee osteoarthritis“ des Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Pamukkale University, Denizli, Türkei.

Durchführung: Die Autoren untersuchten die Wirkungen von Schlamm-packungen und Wärmepackungen bei Gonarthrose. Sie beobachteten 27 Patienten mit Kellgren-Lawrence Score II-III, mittleres Alter 53 Jahre, mittlerer BMI 32 kg/m². Ihre Ergebnisse hielten sie durch VAS, WOMAC, 6m-Lauf, SF-36, und die Messung der Faktoren TNF- α , IL-6, IGF-1 vor und nach der Behandlung fest. Paracetamol durfte während der Studie bei starken Schmerzen verwendet werden. Über Studienabbrecher und Geschlecht der Teilnehmer wurden keine Angaben gemacht.

Ergebnis: Die Schlamm-packung-Gruppe zeigte eine signifikante höhere Verbesserung in allen Parametern, auch noch drei und sechs Monaten nach der Behandlung.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass Schlamm-packungen eine bessere Behandlungsoption im Vergleich zu einer Wärmepackung sind. Studien mit mehr Teilnehmern sind erforderlich.

RoB: Ein Selection Bias wird durch das Studiendesign ausgeschlossen. Ein Performance Bias wird durch die Beschränkung einer Co-Medikation auf Paracetamol zwar verringert, kann aber dennoch vorliegen. Ein Detection Bias kann durch die Auswertung subjektiver Probandenangaben einfließen, wird hier jedoch durch die zusätzliche Analyse objektiver Daten verringert. Ein Attrition Bias liegt nicht vor. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als gering bis mittel einzustufen.

4.19.5. Espejo-Antúnez et al. (2013), Spanien

Espejo-Antúnez et al publizierten im Jahr 2013 die offene, prospektive, randomisierte klinisch kontrollierte Studie „Effects of mud therapy on perceived pain and quality of life related to health in patients with knee osteoarthritis“ des Departamento de Terapéutica Médico-Quirúrgica, Facultad de Medicina, Universidad de Extremadura, Badajoz, Spanien.

Durchführung: Die Autoren untersuchten die Anwendung von Schlammpackungen mit dem Fokus auf Schmerz und Lebensqualität. 61 Patienten (♂ 17, ♀ 44) mit Gonarthrose, mittleres Alter bei 69 Jahren, mittlerer BMI 30,3 kg/m², bekamen elf aufeinanderfolgende Behandlungen mit Schlammpackungen. Eine Kontrollgruppe (♂ 14, ♀ 46), mittleres Alter 73 Jahre, mittlerer BMI 27,8 kg/m², fuhr mit normaler Medikation fort. Ergebnisse wurden anhand von VAS, SF-36 und Medikamentenverbrauch festgehalten. Elf Probanden schieden im Verlauf der Studie aus. Der Kellgren-Lawrence Score der Probanden wurde nicht angegeben.

Ergebnis: In der Schlammpackung-Gruppe konnte eine statistisch signifikante Verbesserung in allen Bereichen verzeichnet werden. In der Kontrollgruppe zeigten sich keine Veränderungen.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass die Schlammtherapie, bei Patienten mit diagnostizierter Gonarthrose, Schmerzen und den Verbrauch von Schmerzmittel reduziert. Weitere Studien sind erforderlich, um die wissenschaftliche Evidenz der Effekte zu untersuchen.

RoB: Ein Selection Bias ist durch die Randomisierung ausgeschlossen. Ein Performance Bias liegt infolge individueller unterschiedlicher Co-Medikation vor, welche nur hinsichtlich einer Veränderung im Gebrauch, aber nicht zur Adjustierung ausgewertet wird. Ein Detection Bias kann durch die Auswertung subjektiver Probandenangaben einfließen. Ein Attrition Bias liegt vor, da nicht die ITT-Gruppen ausgewertet werden. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel bis hoch einzustufen.

4.20 Hydrotherapie

4.20.1. Schenking et al. (2013), Deutschland

Schenking et al. publizierten im Jahr 2013 die prospektive, randomisierte dreiarmlige Pilotstudie „A comparison of Kneipp hydrotherapy with conventional physiotherapy in the treatment of osteoarthritis: a pilot trial“ des Institute for General Practice and Family Medicine, University Witten/Herdecke, Deutschland.

Durchführung: Die Autoren verglichen Hydrotherapie, Physiotherapie und eine Kombinationstherapie aus beidem miteinander. Zielsetzung dieser Studie war es, die Effekte von Hydrotherapie im Vergleich zu konventioneller Physiotherapie bezüglich Schmerzreduktion und verbesserter Funktionalität zu ermitteln. 30 Patienten mit Gon- oder Coxarthrose (♂ 10, ♀ 20), mittleres Alter 73 Jahre, mittlerer BMI 29 kg/m², nahmen von Juni 2008 bis Januar 2009 an diesem Vergleich teil. Die erste Gruppe bekam täglich eine Kontrasttherapie mit warmem und kaltem Wasser in Anlehnung an die Hydrotherapie von Kneipp. Die zweite Gruppe wurde dreimal wöchentlich mit Physiotherapie behandelt. Die dritte Gruppe bekam beide Behandlungen über einen Zeitraum von drei Wochen. Zur Auswertung wurden Methoden verwendet, wie VAS, TUG-Test, BMI, SF-36, Lequesne, AIMS 2-SF, EQ-5D und Tagebuch, wobei alle Teilnehmer die Studie beendeten. Der Kellgren-Lawrence Score der Probanden wurde nicht angegeben.

Ergebnis: In der Auswertung wurden Schmerzreduktion, erhöhte Beweglichkeit und erhöhte Lebensqualität dokumentiert, Die Patientenmobilität wurde vor allem in der ersten Gruppe verbessert, gefolgt von der dritten und zweiten Gruppe.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass Studiendesign machbar ist und darüber hinaus positive Langzeiteffekte der Hydrotherapie beobachtet wurden. Weitere Studien sind für eine belastbare Aussage erforderlich.

RoB: Ein Selection Bias ist durch die Randomisierung ausgeschlossen. Ein Performance Bias kann vorliegen, da zu etwaigen Begleittherapien keine Angaben gemacht werden. Ein Detection Bias kann durch die Auswertung subjektiver Probandenangaben resultieren, wird aber über die Analyse objektiver Parameter verringert. Der Detection Bias wird aber durch die Zusammenfassung der Scores aus dem SF36-Fragebogen erhöht. Ein Attrition Bias liegt nicht vor. Ein Reporting Bias entsteht durch die erwähnte Zusammenfassung der Fragebogen-Scores. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel bis hoch einzustufen.

4.21 Ultraschall

4.21.1. Falconer et al. (1992), USA

Falconer et al. publizierten im Jahr 1992 die randomisierte, placebokontrollierte, klinische Studie „Effect of ultrasound on mobility in osteoarthritis of the knee. A randomized clinical trial“ der Northwestern University Medical School, Chicago, USA.

Durchführung: Die Autoren untersuchten die Wirkung von Ultraschall bei 1 MHz, 1,7 W/cm² und Bewegungstherapie bei Gonarthrose. Sie beobachteten 74 Patienten (♂ 24, ♀ 50), mittleres Alter 67,5 Jahre mit Arthrose und Kniekontrakturen mit der Zielsetzung eine Reduktion

von Steifheit und Schmerz herbeizuführen. Insgesamt bekamen die Patienten 12 Bewegungsbehandlungen von 30 Minuten mit vorangegangenem Ultraschall oder Placebo-Ultraschall. Aufgezeichnet wurden ROM (Range of Motion) und VAS vorher und nach 12 Sitzungen und zwei Monate später. Fünf Probanden schieden im Verlauf der Studie aus. Der mittlere BMI und der Kellgren-Lawrence Score von den Teilnehmern wurde nicht angegeben.

Ergebnis: Es zeigte sich eine Verbesserung von Schmerz und Steifheit in beiden Gruppen.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass die Erfolge dieser Studie nicht auf die Ultraschallbehandlung, sondern nur auf die körperliche Bewegung zurückzuführen sind.

RoB: Ein Selection Bias ist durch das Studiendesign ausgeschlossen. Ein Performance Bias liegt nicht vor. Ein Detection Bias liegt durch die Mischung aus subjektiven und objektiven Analysen im mittleren Bereich. Ein Attrition Bias kann vorliegen, da nicht ersichtlich ist, welche Daten ausgewertet werden. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als gering bis mittel einzustufen.

4.21.2. Kozanoglu et al. (2003), Türkei

Kozanoglu et al. publizierten im Jahr 2003 die randomisierte, kontrollierte Studie „Short term efficacy of ibuprofen phonophoresis versus continuous ultrasound therapy in knee osteoarthritis“ des Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Faculty of Medicine, Cukurova University, Adana, Türkei.

Durchführung: Die Autoren verglichen Ultraschalltherapie mit der Kombinationstherapie aus Ultraschall und Ibuprofen. Sie rekrutierten 60 Gonarthrosepatienten (♂ 9, ♀ 51) mit Kellgren-Lawrence Score II-IV zwischen Januar 2001 und Mai 2002. Die Behandlung von 30 Patienten (mittleres Alter 59,4 Jahre, mittlerer BMI 31,1 kg/m²) bestand aus zehn Anwendungen Ultraschall (1MHz, 1Watt/cm²) á fünf Minuten über zwei Wochen. Weitere 30 Patienten (mittleres Alter 60,3 Jahre, mittlerer BMI 30,6 kg/m²) bekamen eine Ibuprofen Anwendung mittels Phonophorese: dazu wurde eine Ibuprofen-haltige Creme auf das Knie gegeben und dann die Ultraschallanwendung durchgeführt. Die Ergebnisse wurden vor- und nach der Behandlung dokumentiert, mittels WOMAC, ROM, VAS, GAD-1, GAD-P, GAE-P, Laufzeit für 20 m, Blutbild, ESR, CRP und RF. Alle Patienten beendeten die Studie.

Ergebnis: Bei beiden Behandlungsmethoden zeigte sich eine signifikante Reduzierung von Schmerz, Steifheit sowie Verbesserung der Funktionalität. Des Weiteren konnten eine Patienten-Zufriedenheit von 90 % verzeichnet werden.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass beide Therapien sich als wirksam und allgemein gut verträglich erwiesen haben. Ibuprofen war dem konventionellen Ultraschall bei den Gonarthrosepatienten nicht überlegen.

RoB: Ein Selection Bias wird durch das Studiendesign ausgeschlossen. Ein Performance Bias wird durch eine wash-out Phase sowie das Verbot jeglicher Komedikation während der Studiendauer ausgeschlossen. Ein Detection Bias liegt aufgrund der Mischung der Auswertung subjektiver und objektiver Daten im mittleren Bereich. Ein Attrition Bias liegt nicht vor. Ein Reporting Bias ist nicht ersichtlich. Der Gesamt-RoB ist daher als gering einzustufen.

4.21.3. Özgönenel et al. (2009), Türkei

Özgönenel et al. publizierten im Jahr 2009 die randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie „A double-blind trial of clinical effects of therapeutic ultrasound in knee osteoarthritis“ des Department of Physical Medicine & Rehabilitation, S.B. Istanbul Education and Research Hospital, Istanbul, Türkei.

Durchführung: 67 Gonarthrosepatienten (♂ 13, ♀ 54) mit Kellgren-Lawrence Score II-III, mittleres Alter 54,8 Jahre, wurde zwischen August 2005 und Januar 2006 beobachtet. Sie bekamen zehn Ultraschall-Anwendungen á 1MHz Frequenz und 1Watt/cm² oder vorgetäuschten Ultraschall als Placebo. Zur Auswertung diente eine Aufzeichnung von VAS, WOMAC und die Zeit, um 50m zu laufen vor und nach der Behandlung. Zwei Probanden schieden im Verlauf der Studie aus. Der mittlere BMI der Studienteilnehmer wurde nicht angegeben.

Ergebnis: Beide Gruppen zeigte in der Auswertung eine Verbesserung von Schmerz und Beweglichkeit, allerdings in der Ultraschall - Gruppe signifikant höher. Nebeneffekte traten nicht auf.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass die Ultraschalltherapie eine sichere und effektive Behandlungsmethode zur Schmerzlinderung und Verbesserung der Funktion bei Arthrosepatienten ist.

RoB: Ein Selection Bias ist durch das Studiendesign ausgeschlossen. Ein Performance Bias ist durch das Verbot jeglicher Co-Medikation während der Studiendauer ausgeschlossen. Der Detection Bias liegt im mittleren Bereich durch die Analyse subjektiver und objektiver Daten. Der Attrition Bias und ein Reporting Bias liegen nicht vor. Der Gesamt-RoB ist daher als gering einzustufen.

4.22 Bewegungstherapie

4.22.1. Jigami et al. (2012), Japan

Jigami et al. publizierten im Jahr 2012 die Kohortenstudie „Effects of weekly and fortnightly therapeutic exercise on physical function and health-related quality of life in individuals with

hip osteoarthritis“ des Department of Physical Therapy, School of Medical Technology, Niigata University of Health and Welfare, Japan.

Durchführung: Zielsetzung war es die Effektivität von Physiotherapie bei Arthrose der Hüfte in unterschiedlichen Zeitabständen zu ermitteln. Untersucht wurden in den Jahren 2009 bis 2010 insgesamt 36 Frauen mit Kellgren-Lawrence Score III-IV, mittleres Alter 63,2 Jahre, mittlerer BMI 23 kg/m², die unter Coxarthrose litten. Eine Gruppe bekam Trainingseinheiten, die aus Trocken- und Wasserübungen bestanden, im wöchentlichen Abstand, die andere Gruppe im Abstand von 14 Tagen, insgesamt zehn Anwendungen. Zur Auswertung wurden TUG (timed up and go), Muskelkraft, TOLS (time of one leg standing with open eyes), Harris Hip Score und SF-36 verwendet. Sieben Probanden schieden im Verlauf der Studie aus.

Ergebnis: Die Aufzeichnungen von TUG und TOL ergaben für beide Gruppen Verbesserungen. In der Gruppe mit wöchentlichen Übungen waren Muskelkraft und Funktionsfähigkeit verbessert.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass ein wöchentliches Training eine effektive Methode zur Behandlung von Coxarthrose ist. Darüber hinaus verbessert therapeutisches Training bei Personen mit Coxarthrose deutlich die körperliche Funktion, hat aber keinen signifikanten Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

RoB: Ein Selection Bias liegt vor, da keine Randomisierung vorgenommen wird. Ein Performance Bias kann vorhanden sein, da keine Angaben zu eventuellen Begleittherapien gemacht werden. Ein Detection Bias liegt durch die Verbindung subjektiver und objektiver Daten im mittleren Bereich. Ein Attrition Bias ist aufgrund der per protocol Auswertung vorhanden. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel bis hoch einzustufen.

4.22.2. Petursdottir et al. (2010), Island

Petursdottir et al. publizierten im Jahr 2010 die phänomenologische Studie „Facilitators and Barriers to Exercising Among People With Osteoarthritis: A Phenomenological Study“ des Bjarg Rehabilitation Center, Bugdusida 1, 603 Akureyri, Island.

Durchführung: Beobachtet wurde 12 Patienten (♂ 3, ♀ 9), die an Knie-, Hüft-, Hand- oder Wirbelsäulenarthrose litten. Ziel dieser Studie war das Wissen über Bewegung bei Osteoarthritis zu erweitern sowie zu ermitteln, welche Einflüsse in Bezug auf Bewegung aus Sicht der Patienten als Barriere und welche als Vermittler wahrgenommen werden. Weitere Angaben, wie mittlerer BMI, mittleres Alter und Kellgren-Lawrence Score, wurden über die Probanden nicht gemacht.

Ergebnis: 16 Interviews á 30 bis 90 Minuten bei den Patienten zuhause zeigten, dass mehr Wissen und Verständnis bei den Patienten die Arbeit der Physiotherapeuten erleichtert und zu mehr Lebensqualität führt.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass Motivation, Anpassungsfähigkeit und andere Faktoren einen großen Einfluss darauf haben, ob Bewegung in den Lebensstil von Menschen mit Arthrose einbezogen wird. Ein besseres Wissen und Verständnis der Faktoren, die das Bewegungsverhalten von Menschen mit Arthrose beeinflussen, kann Physiotherapeuten helfen, sie bei der Aufrechterhaltung einer gesunden Bewegungsroutine zu unterstützen und somit eine bessere Lebensqualität zu erreichen.

RoB: Da es sich hier um eine phänomenologische Studie handelt, kann die RoB-Abschätzung nicht mit klinischen Studien verglichen werden. Ein Selection Bias ist vorhanden, da es nur eine Gruppe zur Bewertung gab. Ein Performance Bias liegt nicht vor. Ein Detection Bias kann durch die Interviews zustande gekommen sein. Ein Attrition Bias ist ebenso wie ein Reporting Bias nicht vorhanden. Der Gesamt-RoB ist daher als gering bis mittel einzustufen.

4.22.3. Messier et al. (2013), USA

Messier et al. stellten im Jahr 2013 die randomisierte klinische Einfachblindstudie „Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial“ des Department of Health and Exercise Science, Wake Forest University, Winston-Salem, North Carolina, USA.

Durchführung: Insgesamt 454 Gonarthrosepatienten (♂ 129, ♀ 325) mit Kellgren-Lawrence Score II-III, mittleres Alter 66 Jahre, mittlerer BMI 33,6 kg/m² wurden von Juli 2006 bis April 2011 untersucht. Sie prüften dabei, ob mehr als 10 % Gewichtsverlust mit oder ohne Sport die Kniemechanik verbessert oder nur Sport effektiv ist. Es wurden Patienten älter als 55 Jahre mit Gonarthrose und einem BMI zwischen 27-41kg/m² in die Studie eingeschlossen und in drei Therapiegruppen eingeteilt. Die Therapie der ersten Gruppe bestand aus Gewichtsverlust durch Diät und Bewegung. Die zweite Studiengruppe erreichte einen Gewichtsverlust nur durch eine Diät und die dritte Gruppe nur durch eine Bewegungstherapie. Die Ergebnisse wurden mittels WOMAC, IL-6, BMI, Bone-on-bone peak tibiofemoral (knee) compressive force und MMMSE vor der Studie, nach sechs Monaten und nach 18 Monaten dokumentiert. 55 Probanden schieden im Verlauf der Studie aus.

Ergebnis: In der Auswertung zeigten sich Schmerzreduktion und Erhöhung der Funktionsfähigkeit in allen drei Gruppen. In den ersten beiden Gruppen war der Gewichtsverlust größer.

Die Diät-Gruppe wies einen stärkeren Rückgang der Gewichtskräfte auf, die auf das Kniegelenk wirken. Die Gruppe „Diät und Bewegung“ wies geringere IL-6-Werte, sowie geringere Schmerzen, bessere Funktionsfähigkeit und höhere körperliche Lebensqualität auf.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass bei übergewichtigen und fettleibigen Teilnehmern in den Gruppen "Diät und Bewegung" und "Diät" nach 18 Monaten ein größerer Gewichtsverlust und eine stärkere Verringerung der IL-6-Werte verzeichnet werden konnte.

RoB: Ein Selection Bias wird durch das Studiendesign vermieden. Ein Performance Bias ist möglich, da keine Angaben zu Begleittherapien gemacht werden. Ein Detection Bias ist gering infolge der Auswertung objektiver Parameter. Ein Attrition Bias wird durch die ITT-Auswertung vermieden. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als gering einzustufen.

4.22.4. Rosedale et al. (2014), Kanada

Rosedale et al. publizierte im Jahr 2014 die randomisierte kontrollierte Studie „Efficacy of Exercise Intervention as Determined by the McKenzie System of Mechanical Diagnosis and Therapy for Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial“ des Physiotherapy Department, London Health Sciences Centre, London, Ontario, Kanada.

Durchführung: Die Studie wurde mit 180 Gonarthrosepatienten, mittleres Alter 66 Jahre, mittlerer BMI 31 kg/m², zwischen November 2009 bis April 2012 durchgeführt. Zielsetzung dieser Studie war, die Wirksamkeit von Bewegung mit einer Kontrollgruppe zu vergleichen. In zweiter Linie sollten die Ergebnisse zwischen den durch die MDT-Bewertung (Mechanical Diagnosis and Therapy) definierten Untergruppen innerhalb der Bewegungsgruppe untersucht werden. Nach ersten Studienabbruchern blieben in der Therapiegruppe 99 (♂ 44, ♀ 55) und in der Kontrollgruppe 59 Teilnehmer (♂ 25, ♀ 34) übrig. Die Therapie erfolgte über zwei Wochen bzw. drei Monate. Insgesamt schieden im Verlauf der Studie 56 Probanden aus. Der Kellgren-Lawrence Score der Studienteilnehmer wurde nicht angegeben.

Ergebnis: Die Dokumentation über Schmerz (P4 pain scale) und Funktion sowie KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) ergaben nach drei Monaten Therapie eine signifikante Schmerzreduktion in der Bewegungs-Gruppe.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass Gonarthrosepatienten, denen aufgrund einer MDT-Beurteilung Übungen verschrieben wurden, im Vergleich zu den Kontrollen bessere Ergebnisse hatten.

RoB: Ein Selection Bias wird durch das Studiendesign vermieden. Ein Performance Bias ist möglich, da keine Angaben zu Begleittherapien gemacht werden. Ein Detection Bias kann

aufgrund der Auswertung subjektiver Probandenangaben resultieren. Ein Attrition Bias liegt vor, da nur die „per protocol Daten“ ausgewertet wurden. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als mittel bis hoch einzustufen.

4.22.5. Steinhilber et al. (2016), Deutschland

Steinhilber et al. publizierten im Jahr 2016 die randomisierte klinische Studie „Exercise therapy in patients with hip osteoarthritis: Effect on hip muscle strength and safety aspects of exercise-results of a randomized controlled trial“ des Universitätsklinikums Tübingen, Deutschland.

Durchführung: Die Autoren rekrutierten 218 Coxarthrosepatienten (♂ 129, ♀ 89), mittleres Alter 58,7 Jahre, mittlerer BMI 27 kg/m² in den Jahren 2010 bis 2012. Sie verglichen über einen Gesamtzeitraum von 12 Wochen eine Trainingsgruppe mit Heimtraining und Gruppentraining, eine Kontrollgruppe ohne Training und eine Gruppe mit Placebo-Ultraschalltherapie. Zur Auswertung wurde die Hüft-Muskelkraft gemessen. Die Messung erfolgte mit dem isokinetischen Dynamometer Isomed 2000 (D&R GmbH, Hernau) zur Aufnahme konzentrischer, isokinetischer und isometrischer maximaler Drehmomente der Hüftabduktion, -adduktion, -flexion und extension. Der Kellgren-Lawrence Score der Studienteilnehmer wurde nicht angegeben. Zehn Probanden schieden im Verlauf der Studie aus.

Ergebnis: Im Ergebnis zeigte die Testgruppe signifikant höhere Muskelkräfte als die beiden Vergleichsgruppen. Diese Studie ergänzt die randomisierte Studie der Arbeitsgruppe aus dem Jahr 2014, wo als Ergebnis in der Testgruppe eine signifikante Schmerzreduktion und höhere körperliche Funktionsfähigkeit über den WOMAC-Score ermittelt wurden (Krauß et al. 2014; Steinhilber et al. 2016).

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass die Bewegungstherapie einen signifikant positiven Effekt auf die Hüftmuskulatur zeigte. Die Umsetzung der Therapie hat sich als durchführbar und sicher erwiesen. Unerwünschten Ereignissen traten nicht auf.

RoB: Ein Selection Bias wird durch die Randomisierung vermieden. Ein Performance Bias kann vorliegen, da keine Angaben zu weiteren Therapien/Medikationen gemacht werden. Ein Detection Bias ist durch die Analyse subjektiver plus objektiver Daten im mittleren Bereich. Ein Attrition Bias liegt nicht vor. Ein Reporting Bias ist nicht erkennbar. Der Gesamt-RoB ist daher als gering bis mittel einzustufen.

5. Diskussion

5.1 Risk of Bias nach Cochrane

Nach der vorliegenden Analyse bergen 27 Studien (33 %) ein hohes bis mittleres Verzerrungsrisiko, bei 44 Studien liegt der Gesamt-RoB im mittleren bis geringen Bereich, und nur zehn Studien (12 %) sind so konzipiert, dass den Annahmen gemäß kein RoB resultieren sollte (Darstellung 4).

Die Konzeption der Wirksamkeitsstudien gibt Anlass zu kontroversen Überlegungen. Einerseits ist das Verzerrungsrisiko bei der Auswertung subjektiver Probandenangaben in Fragebögen, Tagebüchern und Interviews hoch, andererseits ist aber gerade die subjektiv empfundene Wirksamkeit für den individuellen Patienten entscheidend. Ein wesentlicher Punkt aber, der in fast allen Studien die Ergebnisse nur als richtungsweisend erscheinen lässt ist die Tatsache, dass individuelle Schmerzmedikationen als zusätzliche Option erlaubt waren. In allen Studien, in denen diese Medikation nicht in die Adjustierung aufgenommen wurde, ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial.

Außer den in den Leitlinien zur Studiauswertung genannten RoB sollen hier noch weitere Fehlerquellen genannt werden, die in dieser Studiauswertung auffällig waren und ein deutliches Verzerrungsrisiko bergen.

5.2 Risk of Bias im Vergleich der Studien untereinander

5.2.1. Studiendesign

Bei der Auswertung der Studien fallen diverse Parameter auf, welche ein hohes Verzerrungsrisiko bergen.

1. **Studiendesign:** Heterogenes Studiendesign macht die vergleichende Betrachtung der Studien schwierig.
2. **Multicenterstudien:** Das bedeutet, dass die Patienten häufig auch aus Privatpraxen mit rekrutiert werden. Daraus folgt, dass in der Regel mehrere Personen an den Analysen beteiligt sind. Hier besteht das Risiko einer Auswertungs-Verzerrung.
3. **Zeitraum:** Die Dauer der Studiendurchführung unterscheiden sich stark: es wurden Zeiten von zehn Tagen bis zu 6 Monaten betrachtet. Manche Arbeitsgruppen führen kein Follow-up durch, andere über mehrere Wochen oder sogar Jahre.
4. **Herkunft und Zusammensetzung der Testpräparate (tierischer oder pflanzlicher Ursprung, chemische Herstellung, bakterielle Erzeugung):** Die eingesetzten Präparate

unterscheiden sich nicht nur in der Herkunft bzw. Ausgangsmaterialien, sondern oft auch in der Zusammensetzung. Eine besondere Bedeutung bekam dies bei Studien zum Thema „Fettsäuren“: viele Arbeitsgruppen testen natürliche Öle wie Fischöle, die neben ungesättigten Fettsäuren vom ω -3-Typ auch gesättigte Fettsäuren sowie zahlreiche weitere Bestandteile wie Triglyzeride und Vitamine enthalten. Die Wirkung eines Fischöls kann daher ein kumulativer Effekt sein, und nicht nur allein durch ω -3-Fettsäuren hervorgerufen sein. Des Weiteren ist insbesondere die Studienlage zu Chondroitinsulfat und Glucosamin, aber auch zu Heilpflanzen betroffen, da es berechnete Gründe zu der Annahme gibt, dass die Unterschiede der Ergebnisse bei Chondroitinsulfat u.a. auf die höchst unterschiedlichen Zusammensetzungen der Chondroitinsulfat-Präparate zurückzuführen sind (Martel-Pelletier et al. 2015; Volpi 2019). In diesem Sinn ist z.B. die Multicenterstudie von Clegg et al. (2006) zur Wirkung von Glucosamin und Chondroitinsulfat kritisch zu bewerten, da 16 Zentren beteiligt waren, aber keine Angabe zum Ursprung des Chondroitinsulfats gemacht wird.

5. **Dosierung:** Dosierungen und Therapieregime der untersuchten Präparate sind unterschiedlich, dadurch wird die Vergleichbarkeit der Studien ebenfalls erschwert.
6. **Interessenkonflikte:** Interessenkonflikte liegen z.B. vor, wenn Herstellerfirmen Studien anregen und/oder finanzieren. Entsprechende Untersuchungen ergaben, dass derartige Studien überwiegend zu positiven Ergebnissen für das getestete Präparat gelangen (Printz et al. 2013). Hier ist wiederum Chondroitinsulfat zu erwähnen: die überwiegend positive Bewertung des Präparats Condrosulf ist auffällig. Im Handel sind jedoch zahlreiche andere abweichende Präparate. Dasselbe trifft auf Glucosamin zu: die Studien der Arbeitsgruppe um Reginster, welche „Dona“ einsetzen, werden auch als „Dona-studies“ zitiert, stehen also in engem Zusammenhang mit der Herstellerfirma.
7. **Objektivität:** zum Beispiel werden Aussagen in dem Review von Christiansen et al. verfälscht, indem die Autoren falsch zitieren, positive Ergebnisse zu Hyaluronan und Glucosamin ignorieren oder falsch präsentieren und dabei grundsätzlich die ASU als beste natürliche Therapiemöglichkeit herausstellen. Dies lässt den Eindruck aufkommen, dass es sich hier um einen Wettstreit zwischen verschiedenen Befürwortern bestimmter Therapien handelt. Hier muss also die Objektivität deutlich angezweifelt werden.

5.2.2. Probandenpanel

Alter: In fast allen Studien werden breite Altersspannen von zwei bis vier Jahrzehnten überschaut, was bei Arthrose ein besonderes Problem darstellt, da altersabhängig unterschiedliche Stadien vorliegen können, und auch die subjektive Wahrnehmung der Beeinträchtigung

„Schmerz“ unterschiedlich ist. Komorbiditäten steigen oft mit dem Alter und werden i.d.R. bei den Studien nicht berücksichtigt.

Kontrollgruppe: Ein Risk of Bias kann in diesen Studien zur Arthrosetherapie auch entstehen, indem gegen Placebo oder eine non-intervention-group getestet wird. Als Placebo werden unterschiedliche Substanzen eingesetzt. Die Gruppen der Studien sind, wie dargelegt, immer sehr heterogen, was Alter und insbesondere die Komorbiditäten betrifft. Auch unterscheidet sich das subjektive Schmerzempfinden, einerseits individuell, andererseits bedingt durch eben jene Komorbiditäten. Studien, die den Effekt im Vorher-nachher-Vergleich prüfen, scheinen daher aussagefähiger zu sein (Rat et al. 2011; Kearey et al. 2017).

Arthrosegrad: Einige Autoren nennen den Kellgren-Lawrence Score, in vielen Studien werden weite Score-Bereiche zusammengefasst, so dass keine Aussage getroffen werden kann, für welchen Grad an Erkrankung sich die Therapien besser oder weniger eignen.

5.2.3. Studienauswertung

Schmerzlevel: Während manche Studien Patienten untersuchen, die leichte bis mäßige Schmerzen angeben, ist das Basis-Schmerzniveau anderer Studiengruppen hoch und es wird bereits eine Schmerzmedikation verabreicht. Die Basis-Schmerzempfindung wird in den Studien unterschiedlich hoch angesetzt.

Schmerzmedikation: Die Studien von Herrero-Beaumont et al. 2007 und Khalaj et al. 2014 stehen beispielhaft für die wenigen Studien, in denen keine Analgetika für den Studienzeitraum erlaubt waren. In den meisten Studien wurde die Schmerzmedikation von einem Teil oder allen Patienten weitergeführt: beispielsweise in den Studien Reginster et al. 2001, Henrotin et al. 2017, Stammers et al. 1992, Bucsi et al. 1998, Pavelka et al. 2002, Clegg et al. 2006, Kahan et al. 2009, Navarro-Sabaria et al. 2011, Kwoh et al. 2014, Stebbings et al. 2017. Das Problem der Studie von Stammers et al. 1992 besteht darin, dass die Probanden elf unterschiedliche NSAR in einer Dosierungsspanne zwischen 25 und 1800 mg erhielten. Durch die Auswertung von Mittelwerten können eventuelle Effekte von NSAR leicht untergehen. In der Studie von Essouiri et al. 2017 wurden beispielsweise neben NSAR noch chondroprotektive Agenzien verabreicht und während der Studiendauer nicht abgesetzt. Dies kann zu Verzerrungen und Fehlinterpretationen führen, da a) unterschiedliche Medikamente verwendet wurden und weder einheitliche Medikation noch Dosierung vorgegeben sind, b) die Wechselwirkung mit dem Testpräparat nicht bekannt ist und c) die Wirkungen, welche ohnehin durch die Parameter Alter und Komorbiditäten gesteuert werden, nun einer zusätzlichen Variablen unterliegen. In anderen Studien werden unterschiedliche wash-out Phasen und Mengen der Analgetika vorgegeben.

Dateninterpretation: Ein Problem stellt die Art der Auswertung dar: so werden immer Mittelwerte angegeben, wobei die Betrachtung der Standardabweichungen in den meisten Fällen zeigt, dass die Werte alle innerhalb der Standardabweichung liegen. Auch werden unterschiedliche Kriterien angewandt: Autoren wie Rozendaal et al. 2009 und Navarro-Sabiera et al. 2011 analysieren beispielsweise nach den OARSI-Kriterien (Osteoarthritis Research Society International), die für Schmerzreduktion und körperliche Funktionsfähigkeit sowie Gehstrecke definierte Grenzwerte vorgeben. Andere Autoren legen eigene Kriterien fest, die oft erheblich von den OARSI-Definitionen abweichen, und insbesondere mit ganz unterschiedlichen Ausgangs-Schmerzlevel beginnen. Hier müsste schon bei den Einschlusskriterien eine Einheitlichkeit gelten, um zumindest den individuellen Auswertungs Bias bei der Beurteilung der Schmerzreduktion auszuschließen. Der Information Bias findet sich häufig in retrospektiven und Fall-Kontroll-Studien, wobei die Information subjektiv verzerrt, abgefragt und/oder erhalten werden kann (Schmucker et al. 2019). Dieser Bias wurde in der Übersicht unter "Detection Bias" eingeordnet, und ist in jenen Studien wahrscheinlich, die Patientenfragebögen auswerten.

5.3 Vergleichende Bewertung der naturheilkundlichen Verfahren

5.3.1. Hyaluronan

Hyaluronan ist das bekannteste Glycosaminoglycan und besteht aus Glukuronsäure und N-Acetyl-Glukosamin. Aufgrund seiner Struktur ist Hyaluronan ein Polyanion und kann diverse Kationen binden. Die vielfältigen Reaktionsmöglichkeiten sind u.a. eine Funktion des Molekulargewichts, der Art der Vernetzung und der Konzentration sowie der Reaktivität in Bezug auf pH-Wert und Enzyme (Wohlrab et al. 2004). Diese Parameter werden ebenso wie die Herkunft international höchst unterschiedlich gehandhabt, d.h. die biochemische Voraussetzung ist bei der Anwendung von Hyaluronan unterschiedlich, weshalb Studien nur bedingt vergleichbar sind. Die Aussagerelevanz der Hyaluronan-Studien ist höchst umstritten, da insbesondere Interessenkonflikte ein problematisches Thema darstellen, wenn Pharmafirmen Studien finanzieren (Printz et al. 2013).

Seit ihrer Entdeckung Anfang des 20. Jahrhunderts und der nachfolgenden Strukturaufklärung sowie der Erkenntnisse der Zusammenhänge zwischen Knorpel und Synovialflüssigkeit ist Hyaluronan Gegenstand vielfältiger Forschung gewesen, wie schon die hohe Anzahl von Studien zeigt. Nimmt man populärwissenschaftliche Publikationen hinzu, summiert sich die Anzahl auf ca. 5000 innerhalb von 40 Jahren. Dabei wird vieles verzerrt und anderes weggelassen, da die biochemischen Mechanismen der Wirkungen von Hyaluronan bis heute nicht vollständig verstanden sind. Die intermolekularen Wechselwirkungsreaktionen sind vielfältig, dement-

sprechend empfindlich ist das Molekül auch für enzymatische Abbauprozesse. Beim Vorliegen von Entzündungen führen die inflammatorischen Prozesse zum Abbau extern zugeführter Hyaluronan, deshalb ist die Anwendung bei entzündlichen Stadien der Arthrose kontraindiziert (Wohlrab et al. 2004; Cyphert et al. 2015).

Hyaluronan findet in vielen Bereichen Anwendung: als Nahrungsergänzungsmittel, bei Faltenunterspritzungen und in Kosmetikprodukten. Physiologisch kommt Hyaluronan im Gelenkknorpel, in der Haut und als Hauptbestandteil der Synovialflüssigkeit vor. In einem Gelenk mit arthrotischen Veränderungen ist Hyaluronan fragmentiert und depolymerisiert: dies führt zu einer Abnahme der Synoviaviskosität und trägt entscheidend zum Untergang der Knorpelmatrix bei. Daher liegt der Fokus einer Hyaluronantherapie in der Viskosupplementation (Strauss et al. 2009; Henrotin et al. 2015). Dieser Aspekt wurde in den letzten Jahren in vielen Studien untersucht (Fuchs 2004a; Strauss et al. 2009; Rutjes et al. 2012; Campos et al. 2017). Bereits seit den 80er-Jahren wird die intraartikuläre Injektion von Hyaluronan praktiziert. Die klinischen Studien, die in den letzten 30 Jahren erschienen sind, unterscheiden sich allerdings stark und sind kaum vergleichbar. Die meisten Studien weisen zwar Schmerzreduktion und Verbesserung der Beweglichkeit bei Gonarthrosepatienten nach, es treten aber auch Nebenwirkungen auf (Rutjes et al. 2012; Henrotin et al. 2015; Essouiri et al. 2017).

Der Wirkmechanismus von Hyaluronan scheint multifaktoriell zu sein. Nach der intraartikulären Injektion setzt, abhängig von Parametern wie Gewebebeschaffenheit und Entzündungsstatus, der Abbau des Moleküls ein. Bekannt ist, dass unterschiedliche Fragmente auch ganz unterschiedliche Reaktionen auslösen. Im Gelenk spielen sich entsprechend diverse Reaktionen der Hyaluronan-Metaboliten parallel und wechselwirkend ab. Welche Mechanismen ausschlaggebend für welche Reaktionen sind, ist bisher nicht geklärt (Cyphert et al. 2015). Neben dem Ausbau eines dreidimensionalen Netzwerks zusammen mit Proteoglykanen, Elastin und Kollagenen, wird die Inhibition von Metallproteinasen und weitere antiinflammatorische Aktivität vermutet (Moreland 2003). Derzeit scheint die Schmerzreduktion gesichert zu sein, eine unmittelbare Wirkung auf den Knorpel aber fraglich (Van Tiel 2013). So führte die Injektion von Hyaluronan in einigen neueren Studien im Vergleich zum Ausgangswert bzw. einer „Non-injection Group“ zu einer signifikanten Steigerung der Lebensqualität, zur Schmerzreduktion und zu einer Bewegungsverbesserung bei Patienten mit Arthrose (Rat et al. 2011; Navarro-Sabaria et al. 2011; Vincent et al. 2013; Khalaj et al. 2014; Essouiri et al. 2017). Als besonderes Messinstrument der Lebensqualität bei Gon- und Coxarthrose verwendeten Rat et al. 2011 in ihrer Studie den OAKHQOL Fragebogen. Er erfasst in Bezug auf die Lebensqualität viele als bedeutsam identifizierte Gesichtspunkte des Schmerzes, einschließlich der Effekte auf die Stimmung und den Schlaf (Rat et al. 2011). Insgesamt zeichnet sich eine Tendenz zu besserem Outcome mit steigender Anzahl der Injektionen ab (Navarro-Sabaria et al. 2011). Es ergibt

sich ferner der Eindruck, dass Erfolge schließlich auch vom Arthrosestadium abhängig sind, und erst in schwereren Fällen für den Patienten bemerkbar werden (Rat et al. 2011; Rutjes et al. 2012; Khalaj et al. 2014).

Eine Pilotstudie bei Patienten mit Gonarthrose zeigte erste Erfolge bei oraler Einnahme (Kalman et al. 2008). Somit könnte diese Applikationsform an Bedeutung gewinnen, auch unter dem Gesichtspunkt, dass bei der intraartikulären Injektion verschiedener Hyaluronanpräparate stets das Risiko einer Gelenkinfektion berücksichtigt werden muss. Vor diesem Hintergrund wird hier das Nutzen-Risiko-Verhältnis derzeit kontrovers diskutiert.

- Nach aktuellem Stand des Wissens kann Hyaluronan intraartikulär zu einer Schmerzreduktion bei Gonarthrosepatienten eingesetzt werden. Zur oralen Medikation gibt es keine gesicherten Aussagen.

5.3.2. Fettsäuren

Es gibt bisher nicht viele Studien zum Effekt von ungesättigten Fettsäuren auf Arthrose; die Populärliteratur bezieht sich meist auf Veröffentlichungen zum Effekt bei entzündlichen Erkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis. Allerdings gehen alle klinischen Studien über Fettsäuren von den gleichen grundlegenden Zusammenhängen aus. Der Proteoglykan-Abbau im Knorpel wird durch die Enzyme Aggrecanasen reguliert, welche wiederum durch proinflammatorische Cytokine wie Interleukin-1 oder TNF- α stimuliert werden. Im weiteren Verlauf sind COX-1 und COX-2 als Katalysatoren der Prostaglandinsynthese beteiligt (Arner et al. 1998). In-vitro-Studien mit arthritischem Knorpelgewebe haben gezeigt, dass so genannte PUFA, poly unsaturated fatty acids, und daraus bevorzugt ω -3-ungesättigte Fettsäuren, in die Transkription der Cytokine wie Interleukin-1 eingreifen, also anti-inflammatorisch wirken. Andere Fettsäuren machen dieses nicht, ω -6-ungesättigte Fettsäuren wirken eher pro-inflammatorisch (Curtis et al. 2002; Patterson et al. 2012; Rutting et al. 2018).

Die Resultate der Studien zeigen, dass die Ernährung der Patienten Einfluss auf Fortschreiten und Symptomatik der Arthrose nimmt. Studien der letzten zehn Jahre untermauern die Vermutung, dass die Fettsäurezusammensetzung dabei auch eine Rolle spielt. In der Populärliteratur und im Internet werden die PUFAs, insbesondere ω -3 und ω -6-Fettsäuren diskutiert; vor allem bei koronarer Herzerkrankung und Stoffwechselstörungen wird ihnen ein präventives Potenzial zugeschrieben. Allerdings geben die AWMF derzeit keine Empfehlung, da hierzu in allen Fällen zuverlässige klinische Studien fehlen. Es gibt Hinweise, dass die Aufnahme mehrfach ungesättigter ω -6-Fettsäuren mit inflammatorischen Ereignissen korreliert (Baker et al. 2012; Zawadski et al. 2013), wogegen ω -3-Fettsäuren den Knorpelabbau durch Inhibition von knorpelkatabolen Enzymen verringern könnten (Curtis et al. 2000; Ströhle et al. 2010). So

werden die Erfolge eines Lipid Extrakts aus Muscheln auf die hohe Anreicherung an vier- und fünffach ungesättigten ω -3-Fettsäuren wie 5,9,12,15-Octodecatetraenoic-Säure, 5,9,12,16-Nondecatertraenoic-Säure, 7,11,14,17-Eicosatetraenoic-Säure und 5,9,12,15,18-Heneicapententaenoic-Säure zurückgeführt (Zawadzki et al. 2013). Dreifach ungesättigte Fettsäuren sind aufgrund ihrer Ladungsverteilung und Stereochemie als Radikalfänger/Antioxidantien schon lange bekannt. Interessant sind möglicherweise die Kombination und die Anordnung der Doppelbindungen in der Fettsäurekette.

- Es gibt bisher noch zu wenige wissenschaftliche Studien, um eine Wirkung von Fettsäuren auf den Gelenkknorpel und/oder entzündliche Folgeerscheinungen zu bestätigen.

5.3.3. Nahrungsergänzungsmittel: Chondroitinsulfat und Glucosamin

Seit vielen Jahren werden vermehrt Nahrungsergänzungsmittel auf dem pharmazeutischen Markt angeboten, hierunter versteht man Substanzen mit gewissen Nähr- und Wirkstoffen zur Ergänzung der allgemeinen Ernährung. Sie sind als so genanntes Medizinprodukt zwischen Medikament und Lebensmittel einzuordnen (Heisel 2010c). Die Studienlage zu Nahrungsergänzungsmitteln ist komplex. In vielen Studien werden Patienten behandelt, die bereits eine Knie- oder Hüft-Operation hatten. Oft werden Symptome einer Arthrose mit postoperativen Beschwerden vermischt. Schließlich bestehen die o.g. Interessenkonflikte, sobald Hersteller involviert sind.

Chondroitinsulfat (CS), ein unverzweigtes Glykosaminoglykan, wird bereits seit über 100 Jahren erforscht. Es ist Teil der Proteoglykane Aggrecan, Versican und Brevican und bildet als Bestandteil von Aggrecan einen Großteil der Knorpelmasse. Bereits seit den 60er-Jahren ist die Therapie mit Chondroitinsulfat bei Arthrose bekannt. Das Chondroitinsulfat soll die mRNA-Synthese der Knorpelzellen aktivieren und über eine Hemmung der Freisetzung von Leukozyten den Abbau von Kollagen im Knorpel aufhalten (Baici et al. 1984; Vacha et al. 1984) und die Proteoglykan-Produktion aktivieren (Bassleer et al. 1998). Hierzu existieren viele wissenschaftlich relevante Untersuchungen. Die Studienlage ist uneinheitlich. Ein Problem liegt bereits in dem verwendeten Substrat: in Abhängigkeit von Ort und Grad der Sulfatierung, des molekularen Aufbaus sowie der Kettenlänge resultieren unterschiedliche Eigenschaften. Aufgrund seiner Struktur hat Chondroitinsulfat zahlreiche Möglichkeiten der Interaktion mit anderen Substanzen, Zellen und Zellbestandteilen. Ferner ist Chondroitinsulfat aus unterschiedlichen tierischen Quellen auf dem Markt, die in den frei verkäuflichen Präparaten nicht gekennzeichnet sind. Die populärwissenschaftliche Literatur verharmlost bzw. ignoriert diese Unsicherheitsfaktoren. Das Wirkungsspektrum, aber auch potenzielle Nebenwirkungen,

sind in Abhängigkeit dieser variierenden Parameter nicht bekannt (Volpi 2019). Wie allerdings bereits Calamia et al. 2012 bei der Analyse der Wirkung von Chondroitinsulfat auf Knorpelzellen feststellten, wirken bereits die drei getesteten CS-Substrate komplett unterschiedlich: während eines proinflammatorisch wirke, senken die beiden anderen die Entzündungsparameter. Aufgrund dessen sind auch alle bisherigen Studienergebnisse unter Vorbehalt zu betrachten. In den hier eingeschlossenen Studien wurden mindestens drei unterschiedliche Präparate verwendet, bei Clegg et al. 2006 findet sich keine Angabe.

Auch das Aminomonosaccharid **Glucosamin** gehört wie Hyaluronan zu den symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis (SYSADOA) und zählt in Deutschland zu den Chondroprotektiva erster Wahl (Heisel 2010c). Es ist ein wesentlicher Baustein der Glykosaminoglykane, aus denen die Knorpelmatrix besteht. Der Stand des Wissens legt derzeit nahe, dass Glucosamine nicht nur die Synthese von Proteoglykanen aktivieren, sondern auch in Signaltransduktionswege eingreifen und Proteinsequenzen in den Chondrozyten beeinflussen können (Calamia et al. 2010). Auf diese Weise können Glucosamine katabole Matrixprozesse inhibieren, z.B. durch Hemmung der IL-1- und TNF- α - induzierten NO-Freisetzung und noch antiinflammatorische Wirkungen aufweisen (Fuchs 2004b; Hackenbroch 2007; Hua 2007). Glucosamin liegt als Sulfat oder Chlorid vor und wird aus Chitin über Extraktion aus tierischen Quellen gewonnen (Heisel 2007, Gruenwald et al. 2009). Glucosamin liegt in der Regel nicht als Reinsubstanz vor, sondern das Handelspräparat kann noch Hilfsstoffe wie Fettsäuren und Vitamine enthalten (Gruenwald et al. 2009). Die heterogenen Ergebnisse dürften dann auf die unterschiedliche Zusammensetzung sowie deren individuelle Wechselwirkungen zurückzuführen sein

Zu **Chondroitinsulfat und Glucosamin**, sowohl einzeln verabreicht als auch in Kombinationstherapie, liegen mehr als 100 Studien mit unterschiedlichen Studienergebnissen in verschiedenen Studiendesigns vor, davon erfüllen lediglich 16 die Kriterien einer randomisierten EBM-Studie. Bezeichnend ist das wissenschaftliche Interesse, was sich allein in Kommentaren zu Studien äußert (Altman et al. 2006). So besteht Grund zu der Annahme, dass Erfolge mit diesen beiden Substanzen von zahlreichen Parametern abhängig sind. Zum einen von der Zusammensetzung, wie bereits oben erläutert, scheint darüber hinaus das Körpergewicht eine Rolle zu spielen, wobei hier eventuell Beweglichkeit und Motivation zu Bewegung auch eine Rolle spielen. Studien mit Patienten, deren BMI > 30 war, stellen eher keine Erfolge fest (Clegg 2006; Sawitzke et al. 2008). Des Weiteren spielt die Art der Auswertung eine Rolle: wie Sawitzke et al. (2008) einräumen, trägt die Tatsache, dass in ihrer Studie neun unterschiedliche Zentren auch neun verschiedene radiologische Auswertungen vornahmen, mit zu heterogenen Ergebnissen bei. Eine solche Studie kann keine Aussage treffen, sondern nur als Hinweis gewertet werden.

In diversen Langzeitstudien, in denen Arthrosepatienten über Jahre mit Chondroitinsulfat oder Glucosamin behandelt worden waren, zeigten sich positive symptommodifizierende Wirkungen auf Schmerzen und Bewegungsstörungen (Reichelt et al. 1994; Busci et al. 1998; Reingerster et al. 2001; Pavelka et al. 2002; Uebelhart et al. 2004; Kahan et al. 2009; Zegels et al. 2013). Auch für Chondroitinsulfat zeichnet sich die Tendenz ab, dass Patienten in fortgeschrittenen Arthrostadien mehr von der Therapie profitieren können (Kahan et al. 2009; Zegels et al. 2013).

Zu **Glucosamin** sind die Aussagen besonders kontrovers. Dies zeigt sich darin, wie gegensätzlich die einzelnen Institute wie das NICE (National Institute for Health and Care Excellence) oder Gesellschaften wie OARSI (Osteoarthritis Research Society International) das Potenzial von Glucosamin beurteilen: während OARSI eine Empfehlung gibt, lehnt das NICE eine Therapie mit Glucosamin ab (Henrotin et al. 2014).

Zur Wirkung von Glucosamin wurde bereits im Jahr 2005 eine Metaanalyse durchgeführt, in die 20 randomisierte, placebokontrollierte Studien mit 2.570 Patienten eingeschlossen wurden. Die Autoren dieser Analyse kamen zu dem Resultat, dass bewiesen durch den Lequesne-Index, die Einnahme von 1500 mg Glucosamin pro Tag die Gelenkfunktion um etwa 21 % verbessern kann. Außerdem wurde in den Studien, die diese Dosierung verwendeten, eine Linderung der Arthroseschmerzen gefunden, die berechnete analgetische Wirkung betrug 28 % im Vergleich zu Placebos (Towheed et al. 2005). Die Auswertung von Heisel et al. 2011 der Daten von 698 Patienten, die für sechs Monate einmal täglich Glucosamin erhalten hatten, ergab sowohl in der Schmerzreduktion als auch in der Beweglichkeit ebenfalls überwiegend eine Verbesserung.

Auch neuere klinische Studien liefern keine einheitliche Aussage. Auch hier könnte es sein, dass Patienten mit höhergradiger Arthrose mehr profitieren (Reichelt et al. 1994; Towheed et al. 2005; Herrero-Beaumont 2007). Andererseits liegt ebenso hier der Schluss nahe, dass das Ausgangsmaterial eine Rolle für die unterschiedlichen Ergebnisse spielt. Vielfach wurden auch Kombinationen untersucht, so mit Chondroitinsulfat, Fettsäuren oder mit Bewegungstherapie (Gruenwald et al. 2009; Durmus 2012). Derartige Kombinationsstudien wurden in den letzten fünf Jahren bevorzugt durchgeführt.

- Derzeit ist die Aussage möglich, dass Chondroitinsulfat bei Arthrose vor dem Hintergrund geringer Nebenwirkungsraten eine Linderung der Beschwerden herbeiführen kann.

- Des Weiteren ist die Aussage möglich, dass Glucosamin in der Dosierung von 1500 mg, einmal täglich, über einen Zeitraum von mehreren Wochen verabreicht, bei Arthrosepatienten die Beschwerden lindern kann. Bisher ist die Ergebnislage zu Glucosamin aber zu gering.

5.3.4. Nahrungsergänzungsmittel: Vitamine C und E

Vitamin E ist seit langem als Antioxidans bekannt. Das reaktivste Isomer der Vitamin E-Gruppe, α -Tocopherol, schützt vor oxidativer Zerstörung durch Abfangen von Sauerstoffradikalen (Tibesku 2004; Bellock 2007). Oxidative Vorgänge laufen einerseits beim Abbau von Proteoglykanen und beim Abbau von Kollagen ab, andererseits aber auch im Entzündungsgeschehen der Synovialitis. Pro- und antiinflammatorische Mediatoren wie Interleukine und TNF- α regen die Produktion von reaktiven Sauerstoffradikalen weiter an (Henrotin et al. 2004). Vitamin E könnte einerseits auf die Therapie der Synovialitis abzielen, bzw. das Fortschreiten hemmen. Andererseits könnte es theoretisch den oxidativen Abbau von Lipiden und Kollagen aufhalten. Durch bisherige Studien ist bekannt, dass es einen Zusammenhang zwischen den Pathomechanismen der Arthrose und dem Entzündungsparameter Plasma-C-reaktives Protein (CRP), dessen Expressionsanreger Interleukin -6 (IL-6) und dem oxidativen Stressmarker Malondialdehyd (MDA) gibt. MDA entsteht biochemisch als Abbauprodukt von mehrfach gesättigten Fettsäuren (Pearle et al. 2007, Shah et al. 2005). Bisherige klinische Studien zeigten heterogene Ergebnisse.

Die Studienlage zu den Vitaminen C und E bei Arthrose ist noch sehr wenig aussagekräftig. Oxidativer Stress, d.h. die Entstehung reaktiver Sauerstoffradikale, so genannter ROS, ist als ein Faktor beim Abbau von Knorpelmatrix und als Mediator in der Pathogenese der Arthrose definiert (Greenwald 1991; Tiku et al. 2000; Altindag et al. 2007; Henrotin et al. 2004; Loeser 2008). Es ist deshalb denkbar, dass Vitamin E durch Einfluss auf pro- und antiinflammatorische Mediatoren wie Interleukine und TNF- α auch den oxidativen Abbau von Chondrozyten bremsen kann. Zu dieser Theorie passen die Ergebnisse von Bhattacharya et al. 2012, wobei die Einnahme von Vitamin E die Werte von MDA, Interleukin-6 und CRP im Blut signifikant erniedrigte und es damit antioxidativ bzw. protektiv wirkte.

Die Tatsache, dass manche Studien einen Effekt, insbesondere eine Schmerzreduktion, andere wiederum keinen Effekt durch Vitamin E finden, könnte einerseits bedeuten, dass bei manchen Patienten eine Synovialitis beteiligt ist, andererseits aber auch auf eine Abhängigkeit des Effekts vom Progress der Krankheit (des Verschleißes) hinweisen. Die Studie von Chaganti et al. (2014), die erhöhte Serum-Vitamin E-Gehalte als Risiko zur Entwicklung einer Osteoarthritis interpretierte, könnte vielmehr untermauern, dass in frühen Stadien von entzündlichen Vorgängen oder im Falle der vermehrten Bildung von ROS die Freisetzung von α -

Tocopherol aktiviert wird (Bellock 2006). Bei Patienten mit fortgeschrittener Arthrose, wie in der Studie von Suantawee et al. 2013, überwiegen offenbar die entzündlichen Vorgänge. Die Tatsache, dass Vitamin E durch Sauerstoffradikale selbst zum Radikal umgewandelt wird, könnte die erniedrigten Werte dieser Patienten erklären.

Die bisherigen Studien zur Synergie von Vitamin E und C können ein Hinweis sein, in weiteren Studien sollten aber andere Lebensumstände, wie Bewegung und weitere Ernährungsbestandteile mitberücksichtigt werden.

- Um eine Empfehlung der Behandlung mit Vitamin E und C geben zu können, müssen weitere klinische Studien durchgeführt werden.

5.3.5. Nahrungsergänzungsmittel: Kollagenhydrolysate

Kollagenhydrolysate werden aus Kollagen gewonnen und zur Prävention und Therapie von Arthrose eingesetzt. Bei betroffenen Patienten soll die Einnahme von Kollagenhydrolysaten zu einer Schmerzreduktion und Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit führen. Allerdings gibt es zu diesen Annahmen kaum relevante Studien und der genaue Wirkmechanismus ist noch unklar. Diese Thematik nahmen Schadow et al. in ihrer im Jahr 2013 publizierten Studie auf: sie verglichen Kollagenhydrolysate unterschiedlicher Herkunft sowohl hinsichtlich Molekulargewichts und Aggregationsverhaltens als auch in Bezug auf das metabolische Potenzial bei Knochenexplantaten aus Knieoperationen (Schadow et al 2013). Das Ergebnis war, dass keines der Hydrolysate die Kollagen- oder Proteoglykansynthese aktivierte. Diese Ergebnisse bestätigen die in Kapitel 5.2 dargelegte Problematik der Studiendurchführung und machen deutlich, wie wichtig klinische Absicherung für den Patienten ist.

- Die wenigen klinischen Studien deuten derzeit lediglich auf eine Möglichkeit der Schmerzreduktion und Beweglichkeitsverbesserung durch Kollagenhydrolysat-supplementierung bei Arthrose hin (Benito-Ruiz 2009; McAlindon et al 2011). Weitere Studien sollten folgen.

5.3.6. Heilpflanzen

Heilpflanzen oder Heilkräuter sind Pflanzen, die anhand ihrer Wirkstoffe in der Phytotherapie zur Unterstützung bei Langzeittherapien von degenerativen Gelenkerkrankungen und anderen chronischen Erkrankungen eingesetzt werden. Industriell aufgearbeitet stehen sie für Phytopharmaka, Teezubereitungen, Badezusätze und Kosmetika zur Verfügung. Sie weisen oft ein günstiges Nebenwirkungsprofil auf und lösen selten Überempfindlichkeitsreaktionen aus. Ab-

hängig von der Indikation gibt es die Möglichkeit, Heilpflanzen als phytotherapeutische Monosubstanz oder für eine pflanzliche Mehrfachkombination einzusetzen (Adler 2010; Bühring et al. 2010; Heisel 2010c).

Bei **Ingwer** unterscheidet man den Ingwer-Balsam oder das Ingwer-Öl, bestehend aus Terpenen, welche die Aromastoffe darstellen, und Gingerölen, die den Geschmack/die Schärfe des Ingwers ausmachen. Ingwer wird traditionell in der weltweiten Naturheilkunde eingesetzt. Es soll antiinflammatorische, analgetische, antipyretische und antibakterielle Wirkungen besitzen sowie COX-2 und die Prostaglandinsynthese hemmen (Chrubasik et al. 2005).

Es gibt bisher nur wenige Studien. In den Studien von Altman et al. 2001, Bliddal et al. 2000 und Therklason 2010 konnten eine Linderung der Schmerzen verzeichnet werden. Dieses könnte durch die Abnahme des Gehalts von proinflammatorischen Zytokinen erklärbar sein, was Mozaffari-Khosravi et al. 2016 versuchten nachzuweisen. Allerdings führte die Einnahme von Ingwerextrakt zu leichten gastrointestinale Beschwerden (Altman et al. 2001).

- Zur Wirksamkeit von Ingwer kann derzeit keine Aussage in Bezug auf Schmerzlinderung oder Knorpelprotektion gemacht werden. Es sollten weitere klinische Studien, unter Beobachtung der bekannten Nebenwirkungen, folgen.

Lediglich zu **ASU aus Avocado und Sojabohnen**, Gelbwurz (*Cucurma*), Weihrauch (Aflapin®) und Grünlippmuschel (Lyprinol®) lässt die Datenlage eine Stellungnahme zu. In Studien zu **Avocado und Sojabohnen** werden immer die unverseifbaren Anteile (ASU) von Avocado und Sojabohne untersucht. ASU sind Alkohole, Steroide, Triterpene und Vitamine sowie Squalen, folglich alles außer Fettsäure. *In vitro* konnte dokumentiert werden, dass die ASU eine hemmende Wirkung einiger an der Arthrose beteiligten Mediatoren und Enzyme (MMP's, IL-6, IL-8, NO-Synthese, Prostaglandin E2) aufweisen (Henrotin et al. 1998). Des Weiteren ist *in vitro* eine Aktivierung der Knorpelmatrixsynthese beobachtet worden (Boumediene et al. 1999). Es könnte also ein Kombinationseffekt aus Vitamin E, D, Squalen und Steroiden vorliegen.

Die Beobachtungen aus *in vitro* Studien, dass ASU aus Avocado und Sojabohnen positive Effekte auf Knorpelgewebe haben, indem sie die Proteoglykan- und Kollagensynthese hochregulieren, führten zu der Annahme protektiver Wirksamkeit bei Arthrose. Die in den Medien dargestellten Wirkungen beruhen derzeit allerdings lediglich auf drei klinischen Studien (Blotmann et al. 1997; Appelboom et al. 2001; Maheu et al. 2014). Dabei können die Ergebnisse, wie insbesondere die im Jahr 2014 erschienene Studie zeigt, allenfalls als Hinweis gedeutet werden, dass einige Arthrosepatienten von der Therapie mit ASU profitieren könnten. Bereits im Jahr 2008 betonte Henrotin, dass die Übertragung der *in-vitro*-Ergebnisse auf klinische Situationen nicht ohne klinische Studien möglich sei. Henrotin machte ferner nachdrücklich klar,

dass in den Studien auch unterschiedliche Präparate eingesetzt werden, welche bedingt durch den Herstellprozess nicht zwingend dieselben Eigenschaften haben (Henrotin 2008).

- In Summe lassen die bisherigen Ergebnisse keine gesicherte Aussage zur Anwendbarkeit von ASU bei Arthrose zu.

Hagebutten sind ungiftige Früchte verschiedener Rosenarten, vor allem der *Rosa canina* (Hundsrose), sie enthalten u.a. Vitamin C und Flavonoide. Ihre entzündungshemmende Wirkung wird in der Naturheilkunde immer wieder beschrieben. In der Populärliteratur wird die Hagebutte als wirksam bei Arthrose viel zitiert (Chrubasik et al. 2008; Rossnagel et al. 2001). Dabei wird ignoriert, dass es bisher nur wenige Studien zur Arthrose gibt (Winther et al. 2005).

- Weitere Studien müssen folgen, bevor eine Empfehlung ausgesprochen werden kann.

Grünlippmuschel, Lyprinol® ist ein Produkt, das primär aus der neuseeländischen Muschel „*Perna canaliculus*“ (Grünlippmuschel) hergestellt wird. Auf dem pharmazeutischen Markt wird Lyprinol® als Kapsel zur Behandlung von entzündlich rheumatischen Gelenksbeschwerden empfohlen. Neben dem Extrakt, der primär aus Triglyzeriden, Lipiden und freien Fettsäuren besteht, enthält Lyprinol® als Träger Olivenöl und den Zusatz Vitamin E. (Doggrell 2011; Treshow et al. 2007). Der Therapieeffekt von **Grünlippmuschel (Lyprinol®)** wurde bisher lediglich in drei von vier Studien über Arthrose belegt, in denen sich Beweglichkeit, Schmerzgrad und Lebensqualität verbesserten (Cho et al. 2003; Lau et al. 2004, Stebbings et al. 2017, Zawadzki et al. 2013). Es ist positiv festzuhalten, dass keine Nebenwirkungen verzeichnet oder nachgewiesen wurden. Diese Ergebnisse können durch die Inhaltsstoffe wie ω -3-Fettsäuren, Glucosaminglykan und Antioxidantien begründet sein (Brien et al. 2008).

- Zur Anwendung von **Lyprinol®** bei Arthrosepatienten sollten weitere Studien folgen.

Die **Passionsblume** (*Passiflora*) stammt ursprünglich aus Mittelamerika, Südamerika und den Westindischen Inseln. Die Früchte der Passionsblume enthalten neben Wasser und Proteinen, Flavonoide mit sedierender Wirkung, Cumarinderivate, Glykoside, Vitamine A, C und K und β -Carotin. Es gibt etwa 50 - 60 essbare Arten. *Passiflora edulis*, auch als Maracuja bekannt, ist kommerziell am wichtigsten. Wegen ihrer Beliebtheit wird die Pflanze inzwischen weltweit in den Tropen und Subtropen angebaut (Lieberei et al. 2007; Lim 2012; Morton 2013).

- Die Studie von Farid et al. (2010) deutet auf die Verbesserung von Schmerz, Beweglichkeit und Steifheit hin, ist aber für eine Empfehlung nicht ausreichend.

Gelbwurz (*Curcuma longa*, Synonym *Curcuma domestica*) ist eine ingwerähnliche Staude, die in Indien, Sri Lanka und Südostasien angebaut wird. Curcuminoide sowie 3-5 % ätheri-

ches Öl sind Bestandteile der Curcuma-Wurzel. Er ist als altes Heilmittel und Gewürz im indischen Raum bekannt, zu dem es viele Studien gibt. Auch auf dem deutschen Markt ist er schon seit dem Mittelalter als Gewürz zu finden (Lieberei et al. 2007; Kraft 2010). Gelbwurz hat sich als antiinflammatorisch erwiesen, er hemmt COX-2, NO und die Thrombozytenaggregation (Jurenka 2009).

Einige Studien bestätigen die schmerzlindernde Wirkung von **Curcuma-Extrakt** als Alternative zu NSAR (Kuptniratsaikul et al. 2009; Kuptniratsaikul et al. 2014; Kertia et al. 2012). Die Studie von Kertia et al. erbrachte den Nachweis, dass Curcumin-Extrakt ähnlich wirkt wie Diclofenac Natrium (Kertia et al. 2012), die Studie von Kuptniratsaikul et al. zeigte, dass *Curcuma domestica* gleich erfolgreiche Effekte aufweist wie Ibuprofen in Bezug auf Gonarthrose (Kuptniratsaikul et al. 2014). Auch die Kombination von Curcuma-Extrakt und Glucosaminsulfat präsentierte bessere Ergebnisse als eine Placebo-Gruppe (Madhu et al. 2013). Allerdings weist Curcuma-Extrakt genau wie NSAR abdominale Beschwerden als Nebenwirkung auf (Kuptniratsaikul et al. 2009; Kuptniratsaikul et al. 2014).

- Eine Empfehlung für die Anwendung von **Curcuma-Extrakt** kann derzeit aufgrund der geringen Zahl der Studien und der bekannten Nebenwirkungen nicht gegeben werden.

Weihrauch (*Boswellia*) ist Gummiharz aus dem Weihrauchbaum. Als kulturelles Räucherwerk wird das Harz religiös, rituell und spirituell eingesetzt, der dabei entstehende Rauch wird ebenso als Weihrauch bezeichnet. In der Naturheilkunde findet es Anwendung als Trockenextrakt bei Arthrose und chronischen Darmerkrankungen (Kluge et al. 2005; Kraft 2010). Das Harz enthält u.a. Boswellia-Säure, der eine antiphlogistische, immunsuppressive und analgetische Wirkung nachgesagt wird, da sie die Biosynthese von entzündungsfördernden Botenstoffen hemmen kann, indem sie u.a. die Leucotrien-Biosynthese über Hemmung der 5-Lipoxygenase behindert. Je nach Herkunft ist der Boswellia-Anteil unterschiedlich, weshalb nur Extrakte aus *Boswellia serrata* und *sacra* als pharmazeutische Mittel geeignet sind (Ammon 2002).

In Deutschland ist **Weihrauchextrakt** zurzeit nur als Nahrungsergänzungsmittel erhältlich, nicht als Arzneimittel. Aktuelle Studien weisen zwar auf positive Effekte dieser Substanz hin, allerdings ist dessen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit für eine Arzneimittelzulassung noch nicht ausreichend belegt. Dennoch wird in einem Review über antiinflammatorische Eigenschaften pflanzlicher Nahrungsmittel Weihrauch als eines der erfolgversprechenden Mittel für eine weitere Arzneimittel-Entwicklung bewertet (Di Lorenzo et al. 2013).

- Die aus Indien kommenden Studien von Sengupta et al. 2010 und Vishal et al. 2011 lassen den Schluss eines schmerzreduzierenden Effektes von **Weihrauchextrakt** bei Arthrosepatienten zu, reichen aber für eine Empfehlung nicht aus.

In **Weidenrinde** (*Salicis cortex*) kommt neben Flavonoiden und Gerbstoffen hauptsächlich der Wirkstoff Salicin vor (Wagner et al. 2003). Salicin ist eine Substanz, die als natürliches Analgetikum angesehen wird, da sie bei Menschen eine ähnliche Wirkung aufweist wie Acetylsalicylsäure (Aspirin). Es ist eine Prodrug, die erst in der Leber zur wirksamen Substanz Salizylsäure umgewandelt wird. Allerdings haben Weidenrindenextrakte keine oder nur wenig Auswirkung auf die Hämostase. Dies ist vermutlich auf das Fehlen der Acetylgruppe in Salicin zurückzuführen. Daher wird nur eine mäßige Hemmung des Enzyms COX-1 (Cyclooxygenase-1) angenommen (Tibesku 2004). Weiterhin stellten Schmid et al. 2001 fest, dass nach Einnahme therapeutischer Dosen Weidenrindenextrakt der im Serum gemessene Salicylatblutspiegel zu niedrig war, um eine analgetische Wirkung zu erklären. Dies legt den Schluss nahe, dass die im Weidenrindenextrakt enthaltenen Salicinverbindungen nicht allein für die Wirksamkeit verantwortlich sind. Andere Substanzen könnten zur Wirkung beitragen (Schmid et al. 2001).

- Eine analgetische Wirkung, wie in der Schmid-Studie, konnte in Biergert-Studie mit dem Hauptzielkriterium WOMAC-Schmerz widerlegt werden (Schmid et al. 2000; Biergert et al. 2004). Hervorzuheben ist dabei die hohe Sorgfalt der Rekrutierung und der Auswertung in der Schmid et al. Studie (Schmid et al. 2000). Eine Empfehlung kann derzeit nicht erfolgen.

Von **Beinwell** (*Symphytum*) sind überlieferte Anwendungen zur äußeren Anwendung für Wundheilung und Schmerzlinderung bekannt (Bühning 2011). Die Beinwellwurzel (*Symphyti radix*) beinhaltet primär Schleimstoffe, daneben Allantoin, Gerbstoffe und Spuren von Pyrrolizidinalkaloiden. Allantoin ist bekannt für die Unterstützung von Wundheilung und Zellregeneration. Pyrrolizidinalkaloide gelten als hepatotoxisch und kanzerogen, deshalb existieren schon pyrrolizidinfreie Beinwellzuchtungen, die beispielsweise in der Kytta[®]-Salbe eingesetzt werden (Kraft 2010; Bühning 2011).

- Zu **Beinwell** gibt es eine einzige positiv-wertende Studie, die die auf dem Markt erhältliche Kytta[®]-Salbe betrifft. Weitere klinische Studien sind erforderlich.

Der **Mischung Zitrusextrakt und Korkbaum** (*Phellodendron amurense*) wird eine antiinflammatorische Wirkung nachgesagt. Der Zitrusextrakt aus der Orange (*Citrus sinensis*) enthält Flavonoide und Polymethoxylierte Flavone (PMFs), die für diese Wirkung verantwortlich

sein könnten (Lieberei et al. 2007; Oben 2009). Aber auch die im Korkbaum vorkommenden Inhaltsstoffe wie Alkaloide, Berberin und Limonoide sind dafür bekannt (Min et al. 2007).

- In der Pilotstudie Oben et al. zeigten sich erste Hinweise darauf, dass die **Mischung Zitrusextrakt und Korkbaum** positive Auswirkungen auf Arthrose hat. Weitere Studien müssen folgen, bevor eine Empfehlung ausgesprochen werden kann.

Die **Mischung aus Katzenkralle** (*Uncaria guianensis*) und **Maca-Pflanze** (*Lepidium meyenii*) ist als Reparagen[®] der Firma Rainforest Nutritionals im Handel. Als traditionelles Heilmittel hat es seinen Ursprung im Amazonasgebiet von Südamerika (Mehta et al. 2007). Die Katzenkralle ist eine Pflanze, die bevorzugt auf nassem, schattigem Boden im Regenwald wächst. In diversen Studien wird ihr eine antiinflammatorische und antioxidative Wirkung sowie die Inhibition von TNF- α nachgewiesen (Miller et al. 2001; Sandoval et al. 2000; Sandoval et al. 2002). Die Maca-Pflanze zeigt eine stimulierende Wirkung auf die Ausschüttung des Wachstumsfaktors Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) (Miller et al. 2006). IGF-1 ist maßgeblich für Zellproliferation und Knochenwachstum verantwortlich. Des Weiteren wird anhand von Untersuchungen an arthritischen Knorpelzellen vermutet, dass IGF-1 die Apoptose verhindert (Oh et al. 2003; Yi et al. 2013).

- Mischungen von Heilpflanzen, die aufgrund ihrer Zusammensetzung an traditionelle Heilmittel erinnern, könnten potenzielle Ersatzmittel für NSAR sein, jedoch erlaubt die derzeitige Studienlage keine Empfehlung.

Die **Mischung aus braunen Meeresalgen sowie Vitamin B6, Zink und Mangan** ist als **Maritech[®] Extrakt** im Handel (Myers et al. 2010). Es gibt eine Vielzahl von braunen Meeresalgen (*Phaeophyceae*), aber nur wenige werden in der Naturheilkunde verwendet. Sie sind besonders reich an Spurenelementen, Mineralien, Vitaminen und Alginaten. Ebenso enthalten sie je nach Standort unterschiedliche Anteile von Jod, Brom, Betakarotin, Alginsäure, Polyphenole, Xanthophyll, Polysaccharide und pektinartigen Schleim (Vonarburg 2009).

- Die Pilotstudie Myers et al. 2010 zeigt eine signifikante Senkung der Symptome bei Arthrosepatienten durch die Einnahme von **Maritech[®] Extrakt**, reicht aber für eine Empfehlung nicht aus. Wie die Autoren schon schlussfolgerten, sollte eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie folgen (Myers et al. 2010).

5.3.7. Physikalische Verfahren

Die **thermotherapeutischen Verfahren** zielen auf regulatorische Effekte an Organen, Skelettmuskulatur, Gefäßen und Schweißdrüsen ab. Wärme löst eine Vasodilatation der Kapilla-

ren aus, dadurch kommt es zur Erhöhung der Durchblutung und des Stoffwechsels. Der Muskeltonus wird leicht reduziert und die Dehnbarkeit des kollagenen Gewebes erhöht sich. Wichtige Kontraindikation der Wärmetherapie sind akut entzündliche Leiden wie die aktivierte Arthrose, Gichtanfall oder Thrombophlebitis. Die Therapie mit Kälte bewirkt gegenteilige Effekte. Sie führt zu einer Erniedrigung der Durchblutung und des Stoffwechsels. Durch eine Herabsetzung der nervalen Aktivität kommt es zu einer Schmerzlinderung. Behandlungen mit Kälte können bei aktivierten Arthrosen eingesetzt werden. Einteilen lassen sich die Thermotherapien in globale Anwendungen (z.B. Moorbäder) und lokale Verfahren (z.B. Wärmflasche und Wickel), aber auch trockene und feuchte Maßnahmen sind zu unterscheiden (Heisel 2010d; Sekkal et al. 2010). Eine dieser trockenen Maßnahmen ist die Phototherapie, bei der elektrische Geräte genutzt werden, die es ermöglichen, eine Strahlung mit spezifischer Wellenlänge abzugeben. Traditionell verstand man unter Phototherapie zunächst die stimulierende und heilende Wirkung von UV-Licht. Die Thermotherapie mit sichtbarem langwelligem Licht, welches nahezu vollständig absorbiert wird und in Wärmeenergie umgewandelt wird, wurde allerdings als so genannte Heliotherapie auch bereits vor 4000 Jahren beschrieben (Krause et al. 2012). Rotlicht konnte man immer schon mithilfe von Filtern erzeugen; „entdeckt“ wurde das Infrarotlicht allerdings erst um 1800. Infrarotlicht besitzt eine Wellenlänge von mehr als 780nm und liefert eine Wärmestrahlung geringer Energie. Eine Infrarotlicht-Therapie erzeugt einen leichten Wärmestau der körpereigenen Wärme, da Infrarotlicht die Hautoberfläche erwärmt. Dies wird für therapeutische Zwecke genutzt. Kontraindikationen sind auch hier wieder entzündliche Erkrankungen (Heisel 2007; Heisel 2010d). Bei der **Thermotherapie** scheint der Erfolg von der angewendeten Methode, und möglicherweise vom Ausmaß der Beschwerden abhängig zu sein. Die Erfolge der Wärmebehandlung mit Schlamm packungen in zwei Studien bei Patienten mit Arthrose deuten wiederum auf eine Synergie mit der Zusammensetzung des Schlammes oder mit verbesserter Wärmeleitfähigkeit hin (Sarsan et al. 2012; Espejo-Antúnez et al. 2013).

- Zu **Thermotherapie** gibt es noch zu wenige und dazu noch heterogene Ergebnisse, bisher ist daher keine Aussage möglich.

Die **Hydrotherapie** hat eine sehr lange Vergangenheit und wurde besonders in Deutschland durch Sebastian Kneipp populär. In der Literatur zählen zur Hydrotherapie alle Aggregatzustände des Wassers wie fest, flüssig oder gasförmig (Cordes et al. 1989). Dabei wird das Medium primär als Kälte- oder Wärmeträger genutzt und sehr differenziert angewendet. Vollbad, Sitzbad, Dampfbad, Waschung, Guss und Wickel sind nur einige Beispiele der Anwendungsmöglichkeiten. Wechsel zwischen Heiß- und Kaltreizen sowie ansteigende Bäder sind

möglich (Brenke et al. 2010). Ebenso spielt der hydrostatische Druck von Wasser eine bedeutende Rolle. Er ist für den Auftrieb verantwortlich und ermöglicht Behandlungen, bei denen das Körpereigengewicht außer Kraft gesetzt wird. Oft werden auch hydrotherapeutische Anwendungen mit anderen Behandlungen verknüpft. Handreibungen, Bürsten- und Schöpfbäder stellen eine Verknüpfung zwischen mechanischen Reiz und Wasser dar. Und durch einen Zusatz können Vollbäder durch einen so genannten chemischen Reiz zu Arzneimittelbäder werden (Brenke et al. 2010; Heisel 2010d). Erfolge bei der Hydrotherapie könnten eventuell auch psychologisch erklärbar sein, weil Bäder im Allgemeinen entspannend wirken und das Wohlbefinden steigern können (Heisel 2010d; Schencking et al. 2013).

- Eine Empfehlung für die Anwendung von **Hydrotherapie** kann derzeit aufgrund der geringen Zahl der Studien nicht gegeben werden.

Ultraschall: Schallwellen sind longitudinale Schwingungen. Die Atome und Moleküle schwingen demnach in Richtung der Schallausbreitung. Sie weisen dadurch eine mechanische Vibrationswirkung auf. Nicht nur dieser mechanische Effekt, sondern auch die Umwandlung von mechanischer Energie in Wärme wird in der Ultraschalltherapie ausgenutzt. Insgesamt erfolgt eine Permeabilitäts- und Diffusionssteigerung mit Stoffwechseleerhöhung im Gewebe sowie eine lokale Analgesie und muskuläre Relaxation. Der analgetische Effekt durch Ultraschall zeigte sich in zwei von drei Studien (Özgönenel et al. 2009; Kozanoglu et al. 2003). Zur Anwendung kommen dabei Ultraschall-Frequenzen von 800KHz bis 1MHz. Ab Frequenzen über 20.000Hz bezeichnet man Schall als Ultraschall. Die Dosis von Ultraschall ist sehr genau bestimmbar, sie wird in W/cm angegeben (Bischoff 2007; Heisel 2010d).

- Zu **Ultraschall** gibt es noch zu wenige Studien die Ergebnisse sind zu heterogen, daher ist bisher keine Aussage möglich.

5.3.8. Bewegungstherapie

Eine schmerzbedingte Schonhaltung der betroffenen Gelenke durch die Patienten führt oft zu einer Schrumpfung der gelenkumspannenden Muskulatur, zu weiterer Knorpeldegeneration und zu einer Progression der Erkrankung. Um diesem entgegenzuwirken, bzw. ein Fortschreiten zu verhindern und eine maximale individuelle Funktionalität des Gelenkes zu erreichen, scheint bei vielen Patienten eine gezielte Bewegungstherapie sinnvoll (Heisel 2010d; Filler et al. 2010). Dabei muss jedoch gesichert werden, dass die eingesetzte Therapie nicht zu schnell und dem Schweregrad und dem Alter entsprechend durchgeführt wird, um therapiebedingte Akutverletzungen und Folgeschäden zu verhindern (Stein 2007). Stärkung der Muskelkraft und Gewichtsverlust scheinen logische und bestätigte Ergebnisse der Bewegungstherapie zu sein, die auch bei Patienten mit Arthrose zu Linderung der Symptome führen (Jigami et al. 2012;

Messier et al. 2013; Rosedale et al. 2014). Es gibt bisher nur wenige Studien zu diesem Thema. Allerdings wiesen Hughes et al. schon 2006 auf die unterstützende Wirkung einer Verhaltensänderung für Schmerzreduktion und Alltagsleben bei Arthrosepatienten hin (Hughes 2006). Die Aufklärung der Patienten kann dabei die Arbeit der Physiotherapeuten erleichtern und zur Lebensqualität der Betroffenen beitragen (Petursdottir et al. 2010). Eine Kombinationstherapie aus Diät und Sport klingt logisch und sollte nach den Hinweisen von Messier et al. 2013 weiterverfolgt werden. Eine Gewichtsabnahme führt zum Rückgang der Gewichtskräfte, die auf das Kniegelenk wirken (Messier et al. 2013).

- Insgesamt betrachtet ist eine **Bewegungstherapie** bei Arthrose empfehlenswert. Dies entspricht auch den aktuellen Leitlinien der internationalen Arthrosegesellschaft OARSI (Osteoarthritis Research Society International) (McAlindon et al. 2014).

5.4 Fazit und Ausblick: Möglichkeiten naturheilkundlicher Verfahren für die Therapie der Arthrose?

Der größte Teil der bisher erschienen Studien umfasst *in-vitro*-Untersuchungen oder Tiermodelle, in denen Effekte auf Matrixmetalloproteasen (MMP) oder Entzündungsmediatoren wie Interleukine beschrieben werden. Dies ist unbedingt von klinischen Studien mit menschlichen Probanden zu unterscheiden. Sicherlich sind *in vitro*-Analysen und Tiermodelle notwendig und hilfreich, aber sie können die klinische Studie am Patienten nicht ersetzen und keine verlässliche Aussage zur Anwendbarkeit und Sicherheit der diskutierten naturheilkundlichen Verfahren machen.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt können auch die bisher erschienenen und in der vorliegenden Übersicht ausgewerteten klinischen Studien nur als Hinweis angesehen werden, dass eine Linderung primärer Beschwerden wie Schmerzen und Bewegungseinschränkung durch Nahrungsergänzungsmittel wie Hyaluronan, Chondroitinsulfat, eventuell Glucosamin, und Bewegungstherapie möglich ist. Eine wissenschaftliche Evidenz-basierte Erklärung zur Wirksamkeit ist allerdings bisher nicht möglich. Dies liegt schon allein in der Problematik der Krankheit Arthrose bedingt: die Pathogenese der Arthrose macht es notwendig, zusätzlich alle Komorbiditäten zu beachten, und dabei nicht nur die gesamte Krankengeschichte des Patienten, sondern vor allem sein Alltagsleben mit zu berücksichtigen. Dem können Kohortenstudien nicht gerecht werden.

Die Aussagekraft der Studien ist darüber hinaus z.T. sehr schlecht. Insbesondere in englischsprachigen Publikationen werden immer wieder Arthrose und Arthritis durcheinandergeworfen,

wie im Review von Christiansen et al. 2015. Es ist größte Sorgfalt beim Studium der Literatur geboten, bei welcher Diagnose die erwähnten Naturheilverfahren angewandt wurden.

Auffällig ist, dass in Studien mit Placebo-Vergleich auch in den Placebo-Gruppen sowohl verbessernde Effekte als auch sekundäre Effekte gefunden wurden. Diese Tatsache sollte überdacht werden und es sollte ggf. untersucht werden, mit welchen anderen Faktoren die Schmerzreduktion und die verbesserte Beweglichkeit im Zeitverlauf in Zusammenhang gebracht werden können.

Schließlich zeigt die Auswertung ein hohes Maß an Verzerrungsrisiken, weshalb auch die bisherigen klinischen Studien nur als Hinweis angesehen werden können.

Nichtsdestoweniger gibt es einige klinische Studien, die eine Symptomlinderung durch die Anwendung von Nahrungsergänzungsmitteln oder Physiotherapien belegen, so insbesondere mit Hyaluronan, Chondroitinsulfat, allein oder eventuell in Kombination mit Glucosamin sowie mit Bewegungstherapie.

Mit einer kausalen Therapie der Arthrose ist auf Basis der bisherigen Forschungsergebnisse in näherer Zukunft nicht zu rechnen. Die durch den Einfluss vieler exogener und endogener Faktoren multifaktorielle Genese dieser Erkrankung, sowie das heterogene Krankheitsbild erschweren der Wissenschaft eine einheitliche Strategie zur Heilung zu finden. Dies zeigt sich auch in der großen Vielfalt der Studien. Allerdings zeigen die Studien dennoch, dass vielen Patienten mit Naturheilmitteln insbesondere hinsichtlich Schmerzreduktion und besserer Beweglichkeit geholfen werden kann, und so auf andere, nebenwirkungsreichere Medikamente verzichtet werden kann. Die Auswertung legt den Schluss nahe, dass in allen Fällen eine zusätzliche Bewegungstherapie grundsätzlich hilfreich ist. Ebenso sollte, wenn nötig, Gewichtsreduzierung angestrebt werden. Hoffnung für Arthrosepatienten, gerade in höheren Stadien und in fortgeschrittenem Alter, besteht also in einer ganzheitlichen Therapie auf naturheilkundlicher Basis. Auch darf sicherlich die hohe Bereitschaft der Patienten, natürliche nebenwirkungsarme Medikationen anzuwenden, nicht unterschätzt werden. Die Motivation, die auf diese Weise entsteht, kann schon zur Linderung der Symptome oder sogar zur Verhinderung einer Progression beitragen. Eine ganzheitliche Betrachtungsweise der individuellen Problematik ist angebracht. Empfehlungen sollten auf jeden Fall in Richtung einer gesunden Lebensweise gehen, welche sowohl ausgewogene Ernährung mit vitaminreicher Kost und Bewegung als auch Unterstützung durch chondroprotektive Ergänzungsmittel wie Hyaluronan oder Chondroitinsulfat einschließt.

Als grundlegendes Fazit der vorliegenden Arbeit gilt:

1) Die Studien weisen darauf hin, dass insbesondere die Wirkung von Nahrungsergänzungsmitteln wie Hyaluronan, Chondroitinsulfat, Glucosamin und Vitaminen von individuellen Parametern abhängig ist: höhere Arthrosegrade, die Bereitschaft zu Bewegungstraining bzw. einer Änderung des Alltagsverhaltens, mittlerer BMI und höheres Alter scheinen eine Wirksamkeit der beschriebenen Substanzen zu fördern. Ein Nutzen von Hyaluronan, Chondroitinsulfat und Glucosamin ist nach derzeitigem Stand der Kenntnis gerade zur Schmerzreduktion gegeben. Über den Wirkmechanismus können allerdings noch keine gesicherten Aussagen gemacht werden.

2) Bezüglich der Anwendung von Heilpflanzen findet sich eine Reihe sehr interessanter Ansätze, wobei Weihrauchextrakt und Lyprinol® ebenso wie die Wirkung der Vitamine und Fettsäuren weiter untersucht werden sollten. Insbesondere bei Fettsäuren und Vitaminen ist aber zu beachten, dass hier immer Synergien mit anderen Substanzen eines Nahrungsmittels, wie z.B. Olivenöl, wirksam sind.

3) Es sollten mehr Studien zum Auftreten von Nebenwirkungen durchgeführt werden.

Es ist anzumerken, dass die heutige Medizin bei derzeit vorherrschenden Leiden wie Krebs und chronischen Erkrankungen, trotz ihrer schnellen Fortschritte, bei vielen Patienten kein ausreichend erfolgreiches Therapieresultat erreicht. Möglicherweise liegt der Grund hierfür in einer eingeschränkten Betrachtung des Patienten. Eventuell können naturheilkundliche Therapien, mit der Idee der ganzheitlichen Medizin, hier neue Ansätze liefern (Beck 2001; Hübner 2011; Münstedt 2012).

6. Literaturverzeichnis

1. Adler M (2010). Naturheilverfahren in der ärztlichen Praxis. In: Kraft K, Stange R (Hrsg.): Lehrbuch Naturheilverfahren. Stuttgart: Hippokrates, 72-81
2. Albrecht H (2013). Zur Lage der Komplementärmedizin in Deutschland. *Forsch Komplementmed.* 20(1):73-7
3. Altindag O, Erel O, Aksoy N, Selek S, Celik H, Karaoglanoglu M (2007). Increased oxidative stress and its relation with collagen metabolism in knee osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 27(4):339-44
4. Altman RD, Abramson S, Bruyere O, Clegg D, Herrero-Beaumont G, Maheu E, Moskowitz R, Pavelka K, Reginster JY (2006). Commentary: osteoarthritis of the knee and glucosamine. *Osteoarthritis Cartilage.* 14(10):963-6
5. Altman RD, Marcussen KC (2001). Effects of a ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 44(11):2531-8
6. Ammon HP (2002). Boswellic acids (components of frankincense) as the active principle in treatment of chronic inflammatory diseases. *Wien Med Wochenschr.* 152(15-16):373-8
7. Appelboom T, Schuermans J, Verbruggen G, Henrotin Y, Reginster JY (2001). Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. A double blind, prospective, placebo-controlled study. *Scand J Rheumatol.* 30(4):242-7
8. Arner EC, Hughes CE, Decicco CP, Caterson B, Tortorella MD (1998). Cytokine-induced cartilage proteoglycan degradation is mediated by aggrecanase. *Osteoarthritis Cartilage.* 6(3):214-28
9. ÄAppO 2002. Approbationsordnung für Ärzte vom 27. Juni 2002 (BGBl. I S. 2405), die zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 16. März 2020 (BGBl. I S. 497) geändert worden ist. Verfügbar unter:
https://www.gesetze-im-internet.de/_apro_2002/BJNR240500002.html
(Zuletzt aufgerufen am 02.08.2021)
10. Baader G (2005). Von der Sozialen Medizin und Hygiene über die Rassenhygiene zur Sozialmedizin (BRD) / Sozialhygiene (DDR). In: Schagen U, Schleiermacher S (Hrsg.): 100 Jahre Sozialhygiene, Sozialmedizin, und Public Health in Deutschland. Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSM). CD-Rom, Berlin

11. Bachmann J (2008). Chinesische Medizin in der Orthopädie. München: Elsevier, 319-24
12. Baici A, Bradamante P (1984). Interaction between human leukocyte elastase and chondroitin sulfate. *Chem Biol Interact.* 51(1):1-11
13. Baker KR, Matthan NR, Lichtenstein AH, Niu J, Guermazi A, Roemer F, Grainger A, Nevitt MC, Clancy M, Lewis CE, Torner JC, Felson DT (2012). Association of plasma n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids with synovitis in the knee: the MOST study. *Osteoarthritis Cartilage* 20(5):382-7
14. Basler HD, Zimmer C, Rehfisch HP (1997). Schmerz und Schmerzbehandlung. In: Schwarzer R (Hrsg.): *Gesundheitspsychologie: Ein Lehrbuch.* (2. Auflage). Göttingen: Hogrefe, 479-516
15. Bassleer C, Rovati L, Franchimont P (1998). Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritic articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartilage.* 6(6):427-34
16. Bauer AW (2003). Die Medizin im Renaissance-Humanismus auf dem Weg von der mittelalterlichen Personalautorität zur neuzeitlichen Sachautorität am Beispiel von Botanik, Anatomie und Chirurgie. In: Groß D, Reininger M. *Medizin in Geschichte, Philologie und Ethnologie.* Würzburg: Königshausen und Neumann GmbH, 11-25
17. Baumgarten A (2021). Sebastian Kneipp. Hamburg: Severus
18. Beck T (2001). Zu den Grundlagen von Naturheilverfahren und Komplementärmedizin. *Forschende Komplementärmedizin und Klassische Naturheilkunde.* 8(1):24–32
19. Beer AM, Wegener T (2011). Vitamin E for gonarthrosis and coxarthrosis--results of a postmarketing surveillance study. *MMW Fortschr Med.* 153(1):4-20
20. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW (1988). Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol.* 15(12):1833-40
21. Bellock OH (2007). *New topics in vitamin E research.* New York: Nova Science Publishers
22. Benito-Ruiz P, Camacho-Zambrano MM, Carrillo-Arcenales JN, Mestanza-Peralta MA, Vallejo-Flores CA, Vargas-López SV, Villacís-Tamayo RA, Zurita-Gavilanes LA (2009). A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a food ingredient, collagen hydrolysate, for improving joint comfort. *Int J Food Sci Nutr.* 60(2):99-113

23. Berger DP, Obrist R, Obrecht JP (1989). Tumor patients and alternative medicine. Attempt at characterizing users of alternative treatment methods in oncology. *Dtsch Med Wochenschr (DMW)*. 114(9):323-30
24. Beuth J (2007). Evidenzbasierte Komplementär-onkologie: Aktuelle Studien und Ausblick. *Onkologe*. 13(6):534-42
25. Beuth J (2017). Komplementäre Behandlungsmethoden bei Krebserkrankungen. *best practice onkologie*. 12(3/4):174-83
26. Beuth J (2016). Komplementärmedizinische Maßnahmen zur Optimierung von Standardtherapien. In: Thomm M (Hrsg.): *Schmerzmanagement in der Pflege*. (2. Auflage). Berlin, Heidelberg: Springer, 91-100
27. Bhattacharya I, Saxena R, Gupta V (2012). Efficacy of vitamin E in knee osteoarthritis management of North Indian geriatric population. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 4(1):11-9
28. Biegert C, Wagner I, Ludtke R, Kotter I, Lohmuller C, Gunaydin I, Taxis K, Heide L (2004). Efficacy and safety of willow bark extract in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: results of 2 randomized double-blind controlled trials. *J. Rheumatol*. 31(11):2121-30
29. Bischoff HP (2007). Elektrotherapie. In: Bischoff HP, Heisel J, Locher H (Hrsg.): *Praxis der konservativen Orthopädie*. Stuttgart: Thieme, 160-76
30. Blankenhorn G (1986). Klinische Wirksamkeit von Spondyvit® (Vitamin E) bei aktivierten Arthrosen. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 124(3):340-3
31. Bleß HH, Kip M (2016). *Weißbuch Gelenkersatz: Versorgungssituation endoprothetischer Hüft- und Knieoperationen in Deutschland*. Berlin, Heidelberg: Springer
32. Bliddal H, Rosetzky A, Schlichting P, Weidner MS, Andersen LA, Ibfelt HH, Christensen K, Jensen ON, Barslev J (2000). A randomized, placebo-controlled, cross-over study of ginger extracts and ibuprofen in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 8(1):9-12
33. Blotman F, Maheu E, Wulwik A, Caspard H, Lopez A (1997). Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. A prospective, multicenter, three-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Revue du Rhumatisme*. 64(12):825-34
34. Bodeker G, Ong CK, Grundy C, Burford G, Shein K (2005). *WHO Global Atlas of Traditional, Complementary, and Alternative Medicine: Text Volume*. Kobe, Japan: WHO Centre for Health Development

35. Bork H, Gottfried T (2020). Konservative Therapie der Arthrose unter Berücksichtigung der Physikalischen Therapie. *Aktuelle Rheumatologie*, 45(01):59-66
36. Boumediene K, Felisaz N, Bogdanowicz P, Galera P, Guillou GB, Pujol JP (1999). Avocado/soya unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor beta1 and beta2 in cultured articular chondrocytes. *Arthritis and rheumatism*. 42(1):148-56
37. Brand C, Snaddon J, Bailey M, Cicuttini F (2001). Vitamin E is ineffective for symptomatic relief of knee osteoarthritis: a six-month double blind, randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 60(10):946-9
38. Braun M (2017). Rheumatologie. In: Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S (Hrsg.): *Basislehrbuch: Innere Medizin*. (6. Auflage). München: Elsevier, 921-72
39. Brenke R, Conradi E (2010). Hydrotherapie. In: Kraft K, Stange R (Hrsg.): *Lehrbuch Naturheilverfahren*. Stuttgart: Hippokrates, 181-208
40. Brien S, Prescott P, Coghlan B, Bashir N, Lewith G (2008). Systematic review of the nutritional supplement *Perna Canaliculus* (green-lipped mussel) in the treatment of osteoarthritis. *QJM*. 101(3):167-79
41. Bucsi L, Poór G (1998). Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 6(Suppl A):31-6
42. Bühring M, Stange R (2010). Der besondere Therapieansatz der Naturheilverfahren. In: Kraft K, Stange R (Hrsg.): *Lehrbuch Naturheilverfahren*. Stuttgart: Hippokrates, 2-12
43. Bühring U (2011). *Praxis-Lehrbuch der modernen Heilpflanzenkunde: Grundlagen – Anwendung – Therapie*. Stuttgart: Haug
44. Bullinger M, Kirchberger I, Ware J (1995). Der deutsche SF-36 Health Survey Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Z. f. Gesundheitswiss*. 3(1):21-36
45. Calamia V, Ruiz-Romero C, Rocha B, Fernández-Puente P, Mateos J, Montell E, Vergés J, Blanco FJ (2010). Pharmacoproteomic study of the effects of chondroitin and glucosamine sulfate on human articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 12(4):138

46. Calamia V, Fernández-Puente P, Mateos J, Lourido L, Rocha B, Montell E, Verges J, Ruiz-Romero C, Blanco FJ (2012). Pharmacoproteomic study of three different chondroitin sulfate compounds on intracellular and extracellular human chondrocyte proteomes. *Mol Cell Proteomics*. 11(6):M111.013417
47. Campos ALS, E Albuquerque RSP, da Silva EB, Fayad SG, Acerbi LD, de Almeida FN, Ooka NHM, Franco JS, Gameiro VS (2017). Viscosupplementation in patients with severe osteoarthritis of the knee: six-month follow-up of a randomized, double-blind clinical trial. *Int Orthop*. 41(11):2273-80
48. Chaganti RK, Tolstykh I, Javaid MK, Neogi T, Torner J, Curtis J, Jacques P, Felson D, Lane NE, Nevitt MC (2014). High plasma levels of vitamin C and E are associated with incident radiographic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 22(2):190-6
49. Chen YB, Tong XF, Ren J, Yu CQ, Cui YL (2019). Current Research Trends in Traditional Chinese Medicine Formula: A Bibliometric Review from 2000 to 2016. *Evid Based Complement Alternat Med*. 3961395
50. Cho SH, Jung YB, Seong SC, Park HB, Byun KY, Lee DC, Song EK, Son JH (2003). Clinical efficacy and safety of Lyprinol, a patented extract from New Zealand green-lipped mussel (*Perna Canaliculus*) in patients with osteoarthritis of the hip and knee: a multicenter 2-month clinical trial. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 35(6):212-6
51. Christiansen BA, Bhatti S, Goudarzi R, Emami S (2015). Management of Osteoarthritis with Avocado/Soybean Unsaponifiables. *Cartilage*. 6(1):30-44
52. Chrubasik C, Roufogalis BD, Müller-Ladner U, Chrubasik S (2008). A systematic review on the Rosa canina effect and efficacy profiles. *Phytother Res*. 22(6):725-33
53. Chrubasik S, Pittler MH, Roufogalis BD (2005). Zingiberis rhizoma: a comprehensive review on the ginger effect and efficacy profiles. *Phytomedicine*. 12(9):684-701
54. Clegg, DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, Bradley JD, Bingham CO 3rd, Weisman MH, Jackson CG, Lane NE, Cush JJ, Moreland LW, Schumacher HR Jr, Oddis CV, Wolfe F, Molitor JA, Yocum DE, Schnitzer TJ, Furst DE, Sawitzke AD, Shi H, Brandt KD, Moskowitz RW, Williams HJ (2006). Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 354(8):795-808

55. Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement. „Bewertung von systematischen Übersichtsarbeiten: ein Manual für die Leitlinienerstellung“. 1. Auflage 2017. Verfügbar unter: <http://www.cochrane.de/de/review-bewertung-manual> (Zuletzt abgerufen am 02.08.2021)
56. Cook C, Pietrobon R, Hegedus E (2007). Osteoarthritis and the impact on quality of life health indicators. *Rheumatol Int.* 27(4):315-21
57. Cordes JC, Arnold W, Zeibig B (1989). *Physiotherapie: Grundlagen und Techniken der Hydro-/Elektrotherapie und Massage*. München: Urban & Fischer
58. Curtis CL, Hughes CE, Flannery CR, Little CB, Harwood JL, Caterson B (2000). n-3 fatty acids specifically modulate catabolic factors involved in articular cartilage degradation. *J Biol Chem.* 275(2):721-4
59. Curtis CL, Rees SG, Little CB, Flannery CR, Hughes CE, Wilson C, Dent CM, Otterness IG, Harwood JL, Caterson B (2002). Pathologic indicators of degradation and inflammation in human osteoarthritic cartilage are abrogated by exposure to n-3 fatty acids. *Arthritis Rheum.* 46(6):1544-53
60. Cyphert JM, Trempus CS, Garantziotis S (2015). Size Matters: Molecular Weight Specificity of Hyaluronan Effects in Cell Biology. *Int J Cell Biol* 2015: 563818
61. Felson DT (2004). An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis. *Radiol Clin. North Am.* 42(1):1-9
62. Denegar CR, Dougherty DR, Friedman JE, Schimizzi ME, Clark JE, Comstock BA, Kraemer WJ (2010). Preferences for heat, cold, or contrast in patients with knee osteoarthritis affect treatment response. *Clin Interv Aging.* 5:199-206
63. Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) (2019). S2K-Leitlinie: Koxarthrose. AWMF-Registernummer: 033-001. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/033-001m_S2k_Koxarthrose_2019-07_1.pdf (Zuletzt abgerufen am 02.08.2021)
64. Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) (2018). S2K-Leitlinie: Gonarthrose. AWMF-Registernummer: 033-004. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/033-004l_S2k_Gonarthrose_2018-01_1-verlaengert.pdf (Zuletzt abgerufen am 02.08.2021)

65. Di Lorenzo C, Dell'Agli M, Badea M, Dima L, Colombo E, Sangiovanni E, Restani P, Bosisio E (2013). Plant food supplements with anti-inflammatory properties: a systematic review (II). *Crit Rev Food Sci Nutr.* 53(5):507-16
66. Doggrell SA (2011). Lyprinol-is it a useful anti-inflammatory agent? *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011:307121
67. Durmus D, Alayli G, Bayrak IK, Canturk F (2012). Assessment of the effect of glucosamine sulfate and exercise on knee cartilage using magnetic resonance imaging in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled clinical trial. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 25(4):275-84
68. Espejo-Antúnez L, Caro Puértolas B, Ibáñez Burgos B, Porto Payán JM, Torres Piles ST (2013). Effects of mud therapy on perceived pain and quality of life related to health in patients with knee osteoarthritis. *Reumatol Clin.* 9(3):156-60
69. Ellert U, Kurth BM (2004). Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz.* 47:1027-32
70. Espejo-Antúnez L, Cardero-Durán MA, Garrido-Ardila EM, Torres-Piles S, Caro-Puértolas B (2013). Clinical effectiveness of mud pack therapy in knee osteoarthritis. *Rheumatology.* 52(4):659-68
71. Essouiri J, Harzy T, Benaicha N, Errasfa M, Abourazzak FE (2017). Effectiveness of Argan Oil Consumption on Knee Osteoarthritis Symptoms: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Curr Rheumatol Rev.* 13(3):231-5
72. Falconer J, Hayes KW, Chang RW (1992). Effect of ultrasound on mobility in osteoarthritis of the knee. A randomized clinical trial. *Arthritis Care Res.* 5(1):29-35
73. Farid R, Rezaieyazdi Z, Mirfeizi Z, Hatf MR, Mirheidari M, Mansouri H, Esmaili H, Bentley G, Lu Y, Foo Y, Watson RR (2010). Oral intake of purple passion fruit peel extract reduces pain and stiffness and improves physical function in adult patients with knee osteoarthritis. *Nutr Res.* 30(9):601-6
74. Filler TJ, Peuker ET (2010). Morphologie und Funktion von Gelenken. In: Jerosch J, Heisel J (Hrsg.): *Management der Arthrose: Innovative Therapiekonzepte.* Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 5-20
75. Freyschmidt J (2014). Differenzierung Arthrose/Arthritis. *Fortschr Röntgenstr.* 186:RK406_2

76. Fuchs J, Kuhnert R, Scheidt-Nave C (2017). 12-Monats-Prävalenz von Arthrose in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2(3):55-60
77. Fuchs S (2004a). Hyaluronsäure. In: Fuchs S (Hrsg.): *Arthrose: Neues über Genese und Therapie*. Darmstadt: Steinkopff, 83-8
78. Fuchs S (2004b). Glukosamionosulfate, Chondroitinsulfate. In: Fuchs S (Hrsg.): *Arthrose: Neues über Genese und Therapie*. Darmstadt: Steinkopff, 103-6
79. Fuhrmann GF (1999). *Starthilfe Pharmakologie*. Leipzig, Stuttgart: B.G. Teubner
80. GBE (2020a). Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bei den Ärztekammern registrierte Ärztinnen und Ärzte mit Zusatz-Weiterbildungen (Zusatzbezeichnung): Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Geschlecht, Zusatz-Weiterbildung, Tätigkeitsbereich. Verfügbar unter:
https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=8958088&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=612&p_indsp=99999999&p_ityp=H&p_fid=
(Zuletzt abgerufen am 13.08.2021)
81. GBE (2020b). Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000. (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen): Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungs-/Wohnort, ICD10. Verfügbar unter:
https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=55805964&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=702&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=
(Zuletzt abgerufen am 13.08.2021)
82. Geissner E (1988). *Schmerzerleben, Schmerzbewältigung und psychische Beeinträchtigung: Eine Untersuchung bei chronischen Schmerzpatienten mit Wirbelsäulen- und Gelenkerkrankungen*. Regensburg: Roderer
83. GKV-Modernisierungsgesetz (2003). Gesetz zur Modernisierung der gesetzlichen Krankenversicherung. In: *Bundesgesetzblatt Jahrgang 2003 Teil I Nr. 55, ausgegeben zu Bonn am 19. November 2003, 2190-258*. Verfügbar unter: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&jumpTo=bgbl103s2_190.pdf
(Zuletzt abgerufen am 14.08.2021)
84. Gleich L (1860). *Physiatische Schriften: (1849-1858)*. München: Franz
85. Glöckler M, Girke M, Matthes H (2011). Anthroposophische Medizin und ihr integratives Paradigma. In: Uhlenhoff R (Hrsg.): *Anthroposophie in Geschichte und Gegenwart*. Berlin: Berliner Wissenschafts-Verlag, 515-612

86. Göser C, Beyer WF (2007). Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises. In: Bischoff HP, Heisel J, Locher HA (Hrsg.): Praxis der konservativen Orthopädie. Stuttgart: Thieme, 501-20
87. Greenwald RA (1991). Oxygen radicals, inflammation, and arthritis: pathophysiological considerations and implications for treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 20(4):219-40
88. Grube B, Grünwald J, Krug L, Staiger C (2007). Efficacy of a comfrey root (*Symphyti offic. radix*) extract ointment in the treatment of patients with painful osteoarthritis of the knee: results of a double-blind, randomised, bicenter, placebo-controlled trial. *Phytomedicine.* 14(1):2-10
89. Gruenwald J, Petzold E, Busch R, Petzold HP, Graubaum HJ (2009). Effect of glucosamine sulfate with or without omega-3 fatty acids in patients with osteoarthritis. *Adv Ther.* 26(9):858-71
90. Gutenbrunner C, Glaesener JJ (2007). Rehabilitation, Physikalische Medizin und Naturheilverfahren. Berlin, Heidelberg: Springer
91. Hach W, Hach-Wunderle V (2007). Blickpunkte in die Medizingeschichte des 19. Jahrhunderts. Stuttgart: Schattauer
92. Hackenbroch MH (2007). Periphere Arthrosen. In: Bischoff HP, Heisel J, Locher H (Hrsg.): Praxis der konservativen Orthopädie. Stuttgart: Thieme, 478-97
93. Hähner-Rombach S (2006). „Ohne Wasser ist kein Heil“: Medizinische und kulturelle Aspekte der Nutzung von Wasser. Stuttgart: Franz Steiner
94. Haupt G, Janßen P, Krauß I, Steinhilber B (2014). Das Tübinger Hüftkonzept: Von der Wissenschaft in die Praxis. Essen: hellblau
95. Hayes MHS, Patterson DG (1921). Experimental development of the graphic rating method. *Psychological Bulletin.* 18:98-9
96. Heisel J (2007). Phototherapie. In: Bischoff HP, Heisel J, Locher H (Hrsg.): Praxis der konservativen Orthopädie. Stuttgart: Thieme, 176-8
97. Heisel J, Kipshoven C (2011). Treatment of osteoarthritis with crystalline glucosamine sulfate. Results of the IDEAL-study. *MMW Fortschr Med.* 153(3):95-100
98. Heisel J (2010a). Epidemiologie der Arthrose. In: Jerosch J, Heisel J (Hrsg.): Management der Arthrose: Innovative Therapiekonzepte. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 1-4

99. Heisel J (2010b). Pathologie und Pathophysiologie. In: Jerosch J, Heisel J (Hrsg.): Management der Arthrose: Innovative Therapiekonzepte. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 21-4
100. Heisel J (2010c). Medikamentöse orale Therapie. In: Jerosch J, Heisel J (Hrsg.): Management der Arthrose: Innovative Therapiekonzepte. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 29-40
101. Heisel J (2010d). Physiotherapeutische Maßnahmen. In: Jerosch J, Heisel J (Hrsg.): Management der Arthrose: Innovative Therapiekonzepte. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 81-106
102. Henrotin Y (2008). Avocado/soybean unsaponifiable (ASU) to treat osteoarthritis: a clarification. *Osteoarthritis Cartilage*. 16(9):1118-9
103. Henrotin Y, Hoortnaert S, Mathy-Hartert M, Deby-Dupont G (2004). Reaktive Sauerstoffradikale bei der Knorpeldegeneration. In: Fuchs S (Hrsg.): Arthrose: Neues über Genese und Therapie. Darmstadt: Steinkopff, 63-71
104. Henrotin Y, Marty M, Mobasheri A (2014). What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*. 78(3):184-7
105. Henrotin Y, Labasse AH, Jaspard JM, De Groot DD, Zheng SX, Guillou GB, Reginster JY (1998). Effects of three avocado/soybean unsaponifiable mixtures on metalloproteinases, cytokines and prostaglandin E2 production by human articular chondrocytes. *Clin Rheumatol*. 17(1):31-9
106. Henrotin Y, Raman R, Richette P, Bard H, Jerosch J, Conrozier T, Chevalier X, Migliore A. (2015). Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 45(2):140-9
107. Henrotin Y, Berenbaum F, Chevalier X, Marty M, Richette P, Rannou F (2017). Reduction of the Serum Levels of a Specific Biomarker of Cartilage Degradation (Coll2-1) by Hyaluronic Acid (KARTILAGE® CROSS) Compared to Placebo in Painful Knee Osteoarthritis Patients: the EPIKART Study, a Pilot Prospective Comparative Randomized Double-Blind Trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 18(1):222
108. Hermanns PM, Roscher B, Heimer-Lang D (2015). Abrechnung Alternative Medizin 2015: Methoden, Indikationen, Abrechnungsbeispiele. Berlin, Heidelberg: Springer

109. Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, Blanco FJ, Benito P, Martin-Mola E, Paulino J, Marengo JL, Porto A, Laffon A, Araujo D, Figueroa M, Branco J (2007). Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum.* 56(2):555-67
110. Herzog W, Frederico S (2006). Considerations on joint and articular cartilage mechanics. *Biomech Model Mechanobiol.* 5(2-3):64-81
111. Heyll U (2006). *Wasser Fasten Luft und Licht: Die Geschichte der Naturheilkunde in Deutschland.* Frankfurt/Main: Campus
112. Holliday KL, McWilliams DF, Maciewicz RA, Muir KR, Zhang W, Doherty M (2011). Lifetime body mass index, other anthropometric measures of obesity and risk of knee or hip osteoarthritis in the GOAL case-control study. *Osteoarthritis Cartilage.* 19(1):37-43
113. Hsieh RL, Lo MT, Lee WC, Liao WC (2012). Therapeutic effects of short-term monochromatic infrared energy therapy on patients with knee osteoarthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Orthop Sports Phys Ther.* 42(11):947-56
114. Hua J, Sakamoto K, Kikukawa T, Abe C, Kurosawa H, Nagaoka I (2007). Evaluation of the suppressive actions of glucosamine on the interleukin-1beta-mediated activation of synoviocytes. *Inflamm Res.* 56(10):432-8
115. Huang TL, Chang CC, Lee CH, Chen SC, Lai CH, Tsai CL (2011). Intra-articular injections of sodium hyaluronate (Hyalgan®) in osteoarthritis of the knee. a randomized, controlled, double-blind, multicenter trial in the Asian population. *BMC Musculoskelet Disord.* 12:221
116. Hübner J (2011). *Diagnose Krebs ... was mir jetzt hilft: Komplementäre Therapien sinnvoll nutzen.* Stuttgart: Schattauer
117. Huerkamp C (1985). *Der Aufstieg der Ärzte im 19. Jahrhundert: Vom gelehrten Stand zum professionellen Experten: das Beispiel Preußens.* Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht
118. Hughes SL, Seymour RB, Campbell RT, Huber G, Pollak N, Sharma L, Desai P (2006). Long-term impact of Fit and Strong! on older adults with osteoarthritis. *Gerontologist.* 46(6):801-14
119. Imhof H (2005). *Arthrose (Degenerative Gelenkerkrankungen).* In: Freyschmidt J, Stäbler A (Hrsg.): *Handbuch diagnostische Radiologie: Muskuloskelettales System 3.* Berlin, Heidelberg: Springer, 314-55

120. Institut für Demoskopie Allensbach (2010). Naturheilmittel 2010: Ergebnisse einer bevölkerungsrepräsentativen Befragung. Verfügbar unter:
https://www.ifd-allensbach.de/fileadmin/studien/7528_Naturheilmittel_2010.pdf
(Zuletzt abgerufen am 03.08.2021)
121. Jänicke C, Grünwald J (2006). *Alternativ heilen: Kompetenter Rat aus Wissenschaft und Praxis*. Königsberg: Gräfe und Unzer
122. Jigami H, Sato D, Tsubaki A, Tokunaga Y, Ishikawa T, Dohmae Y, Iga T, Minato I, Yamamoto N, Endo N (2012). Effects of weekly and fortnightly therapeutic exercise on physical function and health-related quality of life in individuals with hip osteoarthritis. *J Orthop Sci.* 17(6):737-44
123. Jurenka JS (2009). Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical Research. *Altern Med Rev.* 14(2):141-53
124. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY (2009). Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 60(2):524-33
125. Kalmann DS, Heimer M, Valdeon A, Schwartz H, Sheldon E (2008). Effect of a natural extract of chicken combs with high content of hyaluronic acid (Hyal-Joint) on pain relief and quality of life in subjects with knee osteoarthritis: a pilot randomized double blind placebo-controlled trial. *Nutr J.* 7:3
126. Kearey P, Popple AE, Warren J, Davis T, Bellamy N (2017). LOBRAS Study Group. Improvement in condition-specific and generic quality of life outcomes in patients with knee osteoarthritis following single-injection Synvisc: results from the LOBRAS study. *Curr Med Res Opin.* 33(3):409-19
127. Kellgren JH, Lawrence JS (1957). Radiological Assessment of Osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis.* 16(4):494-502
128. Kertia N, Asdie AH, Rochmah W, Marsetyawan (2012). Ability of curcuminoid compared to diclofenac sodium in reducing the secretion of cyclooxygenase-2 enzyme by synovial fluid's monocytes of patients with osteoarthritis. *Acta Med Indones.* 44(2):105-13
129. Khalaj N, Abu Osman NA, Mokhtar AH, George J, Abas WA (2014). Effect of intra-articular hyaluronic injection on postural stability and risk of fall in patients with bilateral knee osteoarthritis. *ScientificWorldJournal.* 2014:815184

130. Kimmatkar N, Thawani V, Hingorani L, Khiyani R (2003). Efficacy and tolerability of *Boswellia serrata* extract in treatment of osteoarthritis of knee--a randomized double blind placebocontrolled trial. *Phytomedicine*. 10(1):3-7
131. Kluge H, Fernando C, Winking M (2005). *Weihrauch und seine heilende Wirkung: Ein altes Heilmittel neu entdeckt. Erfolgreich bei vielen Erkrankungen. Zahlreiche Tipps für Ihre individuelle Therapie.* Stuttgart: MVS Medizinverlag
132. Kneipp S (2016). *Meine Wasser-Kur.* (Neuaufgabe der Originalfassung von 1920). Hamburg: Severus
133. Kneitz C, Tony HP, Krüger K (2006). NSAR und Coxibe: aktueller Stand. *Internist (Berl)*. 47(5):533-40
134. Kozanoglu E, Basaran S, Guzel R, Guler-Uysal F (2003). Short term efficacy of ibuprofen phonophoresis versus continuous ultrasound therapy in knee osteoarthritis. *Swiss Med Wkly*. 133(23-24):333-8
135. Kraft K (2010). *Phytotherapie.* In: Kraft K, Stange R (Hrsg.): *Lehrbuch Naturheilverfahren.* Stuttgart: Hippokrates, 145-80
136. Krauß I, Steinhilber B, Haupt G, Miller R, Martus P, Janßen P (2014). Exercise therapy in hip osteoarthritis--a randomized controlled trial. *Dtsch Arztebl Int*. 111(35-36):592-9
137. Krause R, Stange R (2012). *Lichttherapie.* Berlin, Heidelberg: Springer
138. Kroll B (2010). Häusliche Behandlungsstrategien in Eigenverantwortung des Patienten. In: Jerosch J, Heisel J (Hrsg.): *Management der Arthrose: Innovative Therapiekonzepte,* Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 129-44
139. Kuptniratsaikul V, Dajpratham P, Taechaarpornkul W, Buntragulpoontawee M, Lukkanapichonchut P, Chootip C, Saengsuwan J, Tantayakom K, Laongpeck S (2014). Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study. *Clin Interv Aging*. 9:451-8
140. Kuptniratsaikul V, Thanakhumtorn S, Chinswangwatanakul P, Wattanamongkonsil L, Thamlikitkul V (2009). Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts in patients with knee osteoarthritis. *J Altern Complement Med*. 15(8):891-7
141. Kurz B (2004). Gelenkknorpel und mechanischer Druck. In: Fuchs S (Hrsg.): *Arthrose: Neues über Genese und Therapie.* Darmstadt: Steinkopff, 19-36

142. Kwok CK, Roemer FW, Hannon MJ, Moore CE, Jakicic JM, Guermazi A, Green SM, Evans RW, Boudreau R (2014). Effect of oral glucosamine on joint structure in individuals with chronic knee pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheumatol.* 66(4):930-9
143. Lau CS, Chiu KY, Chu MY, Cheng IYW, Tang WM, Man RYK, Halpern GM (2004). Treatment of knee osteoarthritis with Lyprinol®, lipid extract of the green-lipped mussel - A double-blind placebo-controlled study. *Progress In Nutrition.* 6(1):17-31
144. Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P (1987). Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation--value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatol Suppl.* 65:85-9
145. Lequesne M (1991). Indices of severity and disease activity for osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 20(6 Suppl 2):48-54
146. Lieberei R, Reisdorff C, Franke W (2007). *Nutzpflanzenkunde: Nutzbare Gewächse der gemäßigten Breiten, Subtropen und Tropen.* (7. Auflage). Stuttgart: Thieme
147. Lim TK (2012). *Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants: Volume 1, Fruits.* Rotterdam: Springer
148. Loeser RF (2008). Molecular mechanisms of cartilage destruction in osteoarthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 8(4):303-6
149. Lippa D (2000). *Biochemie und Pathobiochemie des hyalinen Gelenkknorpels.* KCS. 1(12): 29-39
150. Machtley I, Ouaknine L (1978). Tocopherol in Osteoarthritis: a controlled pilot study. *J Am Geriatr Soc.* 26(7):328-30
151. Madaus G (2021). *Lehrbuch der biologischen Heilmittel.* Reprint. Hildesheim: Georg Olms
152. Madhu K, Chanda K, Saji MJ (2013). Safety and efficacy of Curcuma longa extract in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology.* 21(2):129-36
153. Maheu E, Cadet C, Marty M, Moyse D, Kerloch I, Coste P, Dougados M, Mazières B, Spector TD, Halhol H, Grouin JM, Lequesne M (2014). Randomised, controlled trial of avocado-soybean unsaponifiable (Piascledine) effect on structure modification in hip osteoarthritis: the ERADIAS study. *Ann Rheum Dis.* 73(2):376-84

154. Märker-Hermann E (2019). Degenerative Arthropathien (Arthrose/ Osteoarthritis). In: Lehnert H (Hrsg.): DGIM Innere Medizin. Springer Reference Medizin. Berlin, Heidelberg: Springer
155. Martel-Pelletier J, Farran A, Montell E, Vergés J, Pelletier JP (2015). Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate. *Molecules*. 20(3):4277-89
156. Martinek V (2003). Anatomie und Pathophysiologie des hyalinen Knorpels. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*. 54(6):166-70
157. Matthiessen F (2013). Komplementärmedizin und Wissenschaftspluralismus – von der staatlichen Forschungsförderung zum Dialogforum Pluralismus in der Medizin. *Forsch Komplementmed*. 20(1):43-57
158. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawker GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwok K, Lohmander S, Rannou F, Roos EM, Underwood M (2014). OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 22(3):363-88
159. McAlindon TE, Nuite M, Krishnan M, Ruthazer R, Price LL, Burstein D, Griffith J, Flechsenhar K (2011). Change in knee osteoarthritis cartilage detected by delayed gadolinium enhanced magnetic resonance imaging following treatment with collagen hydrolysate: a pilot randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 19(4):399-405
160. Mehta K, Gala J, Bhasale S, Naik S, Modak M, Thakur H, Deo N, Miller MJ (2007). Comparison of glucosamine sulfate and a polyherbal supplement for the relief of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med*. 7:34
161. Melchart D, Brenke R, Dobus G, Gaisbauer M, Saller R (2008). *Naturheilverfahren: Leitfaden für die ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildung*. Stuttgart: Schattauer
162. Messier SP, Mihalko SL, Legault C, Miller GD, Nicklas BJ, DeVita P, Beavers DP, Hunter DJ, Lyles MF, Eckstein F, Williamson JD, Carr JJ, Guermazi A, Loeser RF (2013). Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA*. 310(12):1263-73
163. Miller MJS, Ahmed S, Bobrowski PJ, Haqqi TM (2006). The chondroprotective actions of a natural product are associated with the activation of IGF-1 production by human chondrocytes despite the presence of IL-1beta. *BMC Complement Altern Med*. 6:13

164. Miller MJS, Angeles FM, Reuter BK, Bobrowski P, Sandoval M (2001). Dietary antioxidants protect gut epithelial cells from oxidant-induced apoptosis. *BMC Complement Altern Med.* 1:11
165. Min YD, Kwon HC, Yang MC, Lee KH, Choi SU, Lee KR (2007). Isolation of limonoids and alkaloids from *Phellodendron amurense* and their multidrug resistance (MDR) reversal activity. *Arch Pharm Res.* 30(1):58-63
166. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D (2011). Bevorzugte Report Items für systematische Übersichten und Meta-Analysen: Das PRISMA-Statement. *Dtsch med Wochenschr.* 136(8):e9–e15
167. Mohr W (2000). *Gelenkpathologie: Historische Grundlagen, Ursachen und Entwicklungen von Gelenkleiden und ihre Pathomorphologie.* Berlin Heidelberg: Springer
168. Moreland LW (2003). Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther.* 5(2):54-67
169. Morton JF (2013). *Fruits of Warm Climates.* Vermont: Echo Point Books & Media
170. Mow VC, Gu WY, Chen FH (2005). Structure and function of articular cartilage and meniscus. In: Mow VC, Huiskes R (Hrsg.): *Basic Orthopedic Biomechanics and Mechanobiology.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 181-258
171. Mozaffari-Khosravi H, Naderi Z, Dehghan A, Nadjarzadeh A, Fallah Huseini H (2016). Effect of Ginger Supplementation on Proinflammatory Cytokines in Older Patients with Osteoarthritis: Outcomes of a Randomized Controlled Clinical Trial. *J Nutr Gerontol Geriatr.* 35(3):209-18
172. Münstedt K (2012). *Ratgeber komplementäre und alternative Krebstherapien.* (3. Auflage). Landsberg: ecomed Medizin
173. Myers SP, O'Connor J, Fitton J H, Brooks L, Rolfe M, Connellan P, Wohlmuth H, Cheras PA, Morris C (2010). A combined phase I and II open label study on the effects of a seaweed extract nutrient complex on osteoarthritis. *Biologics.* 4:33-44
174. Navarro-Sarabia F, Coronel P, Collantes E, Navarro FJ, de la Serna AR, Naranjo A, Gimeno M, Herrero-Beaumont G (2011). A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project. *Ann Rheum Dis.* 70(11):1957-62

175. Oben J, Enonchong E, Kothari S, Chambliss W, Garrison R, Dolnick D (2009). Phellodendron and Citrus extracts benefit joint health in osteoarthritis patients: a pilot, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J.* 8:38
176. Howick J, Chalmers I, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, Moschetti I, Phillips B, Thornton H (2011). "The 2011 Oxford CEBM Evidence Levels of Evidence (Introductory Document)". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Verfügbar unter: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653> (Zuletzt abgerufen am 03.08.2021)
177. OECD (2017). Health at a Glance 2017: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris, Verfügbar unter: https://doi.org/10.1787/health_glance-2017-en (Zuletzt abgerufen am 04.08.2021)
178. Oesser S, Adam M, Babel W, Seifert J (1999). Oral Administration of ¹⁴C Labeled Gelatin Hydrolysate Leads to an Accumulation of Radioactivity in Cartilage of Mice (C57/BL). *Nutr J.* 129(10):1891-5
179. Oesser S, Seifert J (2003). Stimulation of type II collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen. *Cell Tissue Res.* 311:393-9
180. Oh CD, Chun JS (2003). Signaling Mechanisms Leading to the Regulation of Differentiation and Apoptosis of Articular Chondrocytes by Insulin-like Growth Factor-1. *J Biol Chem.* 278(38):36563-71
181. Özgönenel L, Aytakin E, Durmusoglu G (2009). A double-blind trial of clinical effects of therapeutic ultrasound in knee osteoarthritis. *Ultrasound Med Biol.* 35(1):44-9
182. Orth P, Kohn D, Madry H. (2016). Degenerative Kniegelenkerkrankungen – Gonarthrose. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date*, 11(02):81-98
183. Pannucci CJ, Wilkins EG (2010). Identifying and avoiding Bias in research. *Plast Reconstr Surg.* 126(2):619-25
184. Patterson E, Wall R, Fitzgerald GF, Ross RP, Stanton C (2012). Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated Fatty acids. *J Nutr Metab* 2012:539426
185. Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M, Machacek S, Giacobelli G, Rovati LC (2002). Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med.* 162(18):2113-23
186. Pearle AD, Scanzello CR, George S, Mandl LA, DiCarlo EF, Peterson M, Sculco TP, Crow MK (2007). Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 15(5):516-23

187. Peregoy J, Wilder FV (2011). The effects of vitamin C supplementation on incident and progressive knee osteoarthritis: a longitudinal study. *Public Health Nutr.* 14(4):709-15
188. Petersen SG, Saxne T, Heinegard D, Hansen M, Holm L, Koskinen S, Stordal C, Christensen H, Aagaard P, Kjaer M (2010). Glucosamine but not ibuprofen alters cartilage turnover in osteoarthritis patients in response to physical training. *Osteoarthritis Cartilage.* 18(1):34-40
189. Petersson IF, Jacobsson LT (2002). Osteoarthritis of the peripheral joints. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 16(5):741-60
190. Petursdottir U, Arnadottir SA, Halldorsdottir S (2010). Facilitators and barriers to exercising among people with osteoarthritis: a phenomenological study. *Phys Ther.* 90(7):1014-25
191. Printz JO, Lee JJ, Knesek M, Urquhart AG (2013). Conflict of interest in the assessment of hyaluronic acid injections for osteoarthritis of the knee: an updated systematic review. *J Arthroplasty.* 28(8):30-3
192. Railhac JJ, Zaim M, Saurel AS, Vial J, Fournie B (2012). Effect of 12 months treatment with chondroitin sulfate on cartilage volume in knee osteoarthritis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Clin Rheumatol.* 31(9):1347-57
193. Rat AC, Coste J, Pouchot J, Baumann M, Spitz E, Retel-Rude N, Le Quintrec JS, Dumont-Fischer D, Guillemin F (2005) OAKHQOL: a new instrument to measure quality of life in knee and hip osteoarthritis. *J Clin Epidemiol.* 58(1):47–55
194. Rat AC, Baumann C, Guillemin F (2011). National, multicentre, prospective study of quality of life in patients with osteoarthritis of the knee treated with hylane G-F 20. *Clin Rheumatol.* 30(10):1285-93
195. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, Giacovelli G, Henrotin Y, Dacre JE, Gossett C (2001). Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet.* 357(9252):251-6
196. Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K (2017). Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis.* 76(9):1537-43

197. Reichelt A, Förster KK, Fischer M, Rovati LC, Setnikar I (1994). Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. A randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arzneimittelforschung*. 44(1):75-80
198. Robert Koch-Institut (2010). Entzündlich-rheumatische Erkrankungen: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. (Heft 49). Berlin: RKI
199. Robert Koch-Institut (2013). Arthrose: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. (Heft 54). Berlin: RKI
200. Robert Koch-Institut (2015). Gesundheit in Deutschland: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. Berlin: RKI
201. Roessner A, Pfeifer U, Müller-Hermelink HK (2008). Allgemeine Pathologie und Grundlagen der Speziellen Pathologie. (11. Auflage). München: Urban und Fischer
202. Rolauffs B, Mollenhauer JA, Kuettner KE, Cole AA (2004). Knorpel und Arthrose. In: Fuchs S (Hrsg.): Arthrose: Neues über Genese und Therapie. Darmstadt: Steinkopff, 1-18
203. Rosedale R, Rastogi R, May S, Chesworth BM, Filice F, Willis S, Howard J, Naudie D, Robbins SM (2014). Efficacy of exercise intervention as determined by the McKenzie System of Mechanical Diagnosis and Therapy for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *J Orthop Sports Phys Ther*. 44(3):173-81
204. Rosnagel K, Willich SN (2001). Bedeutung der Komplementärmedizin am Beispiel der Hagebutte. *Gesundheitswesen*. 63(6):412-6
205. Rozendaal RM, Uitterlinden EJ, van Osch GJ, Garling EH, Willemsen SP, Ginai AZ, Verhaar JA, Weinans H, Koes BW, Bierma-Zeinstra SM (2009). Effect of glucosamine sulphate on joint space narrowing, pain and function in patients with hip osteoarthritis; subgroup analyses of a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 17(4):427-32
206. Rutjes AWS, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nüesch E, Reichenbach S (2012). Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 157(3):180-91
207. Rutting S, Xenaki D, Lau E, Horvat J, Wood LG, Hansbro PM, Oliver BG (2018). Dietary omega-6, but not omega-3, polyunsaturated or saturated fatty acids increase inflammation in primary lung mesenchymal cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 314(6):L922-35

208. Saha FJ, Rampp T, Dobos G (2010). Naturheilkundliche komplementäre Therapieansätze. In: Jerosch J, Heisel J (Hrsg.): Management der Arthrose: Innovative Therapiekonzepte. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 145-70
209. Sandoval M, Charbonnet RM, Okuhama N, Roberts J, Krenova Z, Trentacosti AM, Miller MJ (2000). Cat's claw inhibits TNFalpha production and scavenges free radicals: role in cytoprotection. *Free Radical Biol Med.* 29(1):71-8
210. Sandoval M, Okuhama NN, Zhang XJ, Condezo LA, Lao J, Angeles FM, Musah RA, Bobrowski P, Miller MJ (2002). Anti-inflammatory and antioxidant activities of cat's claw (*Uncaria tomentosa* and *Uncaria guianensis*) are independent of their alkaloid content. *Phytomedicine.* 9(4):325-37
211. Sarsan A, Akkaya N, Ozgen M, Yildiz N, Atalay NS, Ardic F (2012). Comparing the efficacy of mature mud pack and hot pack treatments for knee osteoarthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 25(3):193-9
212. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Bingham CO, Harris CL, Singer NG, Bradley JD, Silver D, Jackson CG, Lane NE, Oddis CV, Wolfe F, Lisse J, Furst DE, Reda DJ, Moskowitz RW, Williams HJ, Clegg DO (2008). The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis Rheum* 58(10):3183-91
213. Schadow S, Siebert HC, Lochnit G, Kordelle J, Rickert M, Steinmeyer J (2013). Collagen metabolism of human osteoarthritic articular cartilage as modulated by bovine collagen hydrolysates. *PLoS ONE.* 8(1):e53955
214. Schencking M, Wilm S, Redaelli M (2013). A comparison of Kneipp hydrotherapy with conventional physiotherapy in the treatment of osteoarthritis: a pilot trial. *J Integr Med.* 11(1):17-25
215. Scherak O, Kolarz G, Schödl C, Blankenhorn G (1990). Hochdosierte Vitamin-E-Therapie bei Patienten mit aktivierter Arthrose. *Z Rheumatol.* 49(6):369-73
216. Schmid B, Lüdtke R, Selbmann HK, Kötter I, Tschirdewahn B, Schaffner W, Heide L (2000). Wirksamkeit und Verträglichkeit eines standardisierten Weidenrindenextraktes bei Arthrose-Patienten: Randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie. *Z Rheumatol.* 59(5):314-20
217. Schmid B, Kötter I, Heide L (2001). Pharmacokinetics of salicin after oral administration of a standardised willow bark extract. *Eur J Clin Pharmacol.* 57(5):387-91

218. Schmucker C, Meerpohl JJ, Blümle A. (2019) Bias in kontrollierten Studien. *Radiologe*. 59(9):833-42
219. Schomacher J (2008). Gütekriterien der visuellen Analogskala zur Schmerzbewertung. *Physioscience*, 4(3):125-33
220. Schumacher J, Brähler E (2002). Psychologische Aspekte akuter und chronischer Schmerzen. In: Brähler E, Strauß B (Hrsg.): *Handlungsfelder der psychosozialen Medizin*. Göttingen: Hogrefe, 187-207
221. Sekkal M, Wessel A (2010). Segment- und Reflexzonenbehandlung. In: Kraft K, Stange R (Hrsg.): *Lehrbuch Naturheilverfahren*. Stuttgart: Hippokrates, 499-516
222. Sengupta K, Krishnaraju AV, Vishal AA, Mishra A, Trimurtulu G, Sarma KV, Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP (2010). Comparative efficacy and tolerability of 5-Loxin and Aflapin Against osteoarthritis of the knee: a double blind, randomized, placebo controlled clinical study. *Int J Med Sci*. 7(6):366-77
223. Shah R, Raska K, Tiku ML (2005). The presence of molecular markers of in vivo lipid peroxidation in osteoarthritic cartilage: a pathogenic role in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 52(9):2799-807
224. Stammers T, Sibbald B, Freeling P (1992). Efficacy of cod liver oil as an adjunct to non-steroidal anti-inflammatory drug treatment in the management of osteoarthritis in general practice. *Ann Rheum Dis* 51(1):128-9
225. Stange-Rezende L, Stamm TA, Schiffert T, Sahinbegovic E, Gaiger A, Smolen J, Machold KP (2006). Clinical study on the effect of infrared radiation of a tiled stove on patients with hand osteoarthritis. *Scand J Rheumatol*. 35(6):476-80
226. Stebbings S, Gray A, Schneiders AG, Sansom A (2017). A randomized double-blind placebo-controlled trial to investigate the effectiveness and safety of a novel greenlipped mussel extract -BioLex® -for managing pain in moderate to severe osteoarthritis of the hip and knee. *BMC Complement Altern Med*. 17(1):416
227. Stein V (2007). Physikalische und Physiotherapie. In: Bischoff HP, Heisel J, Locher H, (Hrsg.): *Praxis der konservativen Orthopädie*. Stuttgart: Thieme, 130-46
228. Steinwachs M (2010). Grundlage der Arthrose-Entwicklung. In: Jerosch J, Heisel J (Hrsg.): *Management der Arthrose: Innovative Therapiekonzepte*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 25-8

229. Steinhilber B, Haupt G, Miller R, Janssen P, Krauss I (2016). Exercise therapy in patients with hip osteoarthritis: Effect on hip muscle strength and safety aspects of exercise-results of a randomized controlled trial. *Mod Rheumatol.* 27(3):493-502
230. Stock-Schröer B, Huber R, Joos S, Klose P (2016). Rehabilitation, Physikalische Medizin und Naturheilverfahren: Stand der Lehre im QB12 an deutschen Medizinischen Fakultäten. *Forsch Komplementmed.* 23(6):370-2
231. Strauss EJ, Hart JA, Miller MD, Altman RD, Rosen JE (2009). Hyaluronic acid viscosupplementation and osteoarthritis: current uses and Future directions. *Am J Sports Med.* 37(8):1636-44
232. Strik W (1987). Schulmedizin und Naturheilkunde – Konkurrenten oder Partner. In: Bress L (Hrsg.): *Medizin und Gesellschaft.* Berlin, Heidelberg: Springer, 157-63
233. Ströhle A, Schneiders T (2010) Ernährungsmedizinische Aspekte der Arthrotherapie. In: Jerosch J, Heisel J (Hrsg.): *Management der Arthrose: Innovative Therapiekonzepte.* Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 41-58
234. Stucki G, Meier D, Stucki S, Michel BA, Tyndall AG, Dick W, Theiler R (1996). Evaluation einer deutschen Version des WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) Arthroseindex. *Z Rheumatol.* 55(1):40-9
235. Suantawee T, Tantavisut S, Adisakwattana S, Tanavalee A, Yuktanandana P, Anomasiri W, Deepaisarnsakul B, Honsawek S (2013). Oxidative stress, vitamin e, and antioxidant capacity in knee osteoarthritis. *J Clin Diagn Res.* 7(9):1855-9
236. Tarlov AR, Ware JE, Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M (1989). The Medical Outcomes Study. An application of methods for monitoring the results of medical care. *JAMA.* 262(7):925-30
237. Therklason T (2010). Ginger compress therapy for adults with osteoarthritis. *J Adv Nurs.* 66(10):2225-33
238. Tibesku CO (2004). Phytopharmaka und Nahrungsergänzungsmittel. In: Fuchs S (Hrsg.): *Arthrose: Neues über Genese und Therapie.* Darmstadt: Steinkopff, 107-12
239. Tiku ML, Shah R, Allison GT (2000). Evidence linking chondrocyte lipid peroxidation to cartilage matrix protein degradation. Possible role in cartilage aging and the pathogenesis of osteoarthritis. *J Biol Chem.* 275(26):20069–76
240. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, Hochberg MC, Wells G (2005). Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2:CD002946

241. Treschow AP, Hodges LD, Wright PFA, Wynne PM, Kalafatis N, Macrides TA (2007). Novel anti-inflammatory omega-3 PUFAs from the New Zealand green-lipped mussel, *Perna canaliculus*. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 147(4):645-56
242. Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, de Vathaire F, Piperno M, Mailleux E, Fioravanti A, Matoso L, Vignon E (2004). Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage.* 12(4):269-76
243. Uehlecke B (2003). Ideengeschichtliche und begriffliche Vorläufer der „Naturheilkunde“ im 17. Und 18. Jahrhundert. In: Groß D, Reiningger M (Hrsg.): *Medizin in Geschichte, Philologie und Ethnologie: Festschrift für Gundolf Keil.* Würzburg: Königshausen und Neumann, 135-58
244. Vacha J, Pesakova V, Krajickova J, Adam M (1984). Effect of glycosaminoglycan polysulphate on the metabolism of cartilage ribonucleic acid. *Arzneimittel-Forschung.* 34(5):607-9
245. Van der Waal JM, Terwee CB, van der Windt DA, Bouter LM, Dekker J (2005). Health-related and overall quality of life of patients with chronic hip and knee complaints in general practice. *Qual Life Res.* 14(3):795-803
246. Van der Weegen W, Wullems JA, Bos E, Noten H, van Drumpt RA (2015). No difference between intra-articular injection of hyaluronic acid and placebo for mild to moderate knee osteoarthritis: a randomized, controlled, double-blind trial. *J Arthroplasty.* 30(5):754-7
247. Van Tiel J, Reijman M, Bos PK, Hermans J, van Buul GM, Bron EE, Klein S, Verhaar JA, Krestin GP, Bierma-Zeinstra SM, Weinans H, Kotek G, Oei EH (2013). Delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) shows no change in cartilage structural composition after viscosupplementation in patients with early-stage knee osteoarthritis. *PLoS One.* 8(11):e79785
248. Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM (1998). Chondroitin sulfate: S/DMOAD (structure/disease modifying anti-osteoarthritis drug) in the treatment of finger joint OA. *Osteoarthritis Cartilage.* 6(Suppl A):37-8
249. Vincent HK, Montero C, Conrad BP, Horodyski M, Connelly J, Martenson M, Seay AN, Vincent KR (2013). Functional pain, functional outcomes, and quality of Life after hyaluronic acid intra-articular injection for knee osteoarthritis. *PM R.* 5(4):310-8

250. Vishal AA, Mishra A, Raychaudhuri SP (2011). A double blind, randomized, placebo controlled clinical study evaluates the early efficacy of aflapin in subjects with osteoarthritis of knee. *Int J Med Sci.* 8(7):615-22
251. Volger E, Brinkhaus B (2017). *Kursbuch Naturheilverfahren: für die ärztliche Weiterbildung.* (2. Auflage). München: Elsevier
252. Volpi N (2019). Chondroitin Sulfate Safety and Quality. *Molecules.* 24(8):1447
253. Vonarburg B (2009). *Homöotanik: Arzneipflanzen der klassischen Homöopathie.* (4. Auflage.). Stuttgart: Haug
254. Wagner I, Biegert C, Heide L (2003). Phytoanalgetika. Aktuelle Forschungsergebnisse zur Weidenrinde. *Pharmazeut Ztg.* 143(13):1153-64
255. Wang Y, Hall S, Hanna F, Wluka AE, Grant G, Marks P, Feletar M, Cicuttini FM (2011). Effects of Hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 12:195
256. Waltersbacher A (2018). *Heilmittelbericht 2018: Ergotherapie, Sprachtherapie, Physiotherapie, Podologie.* Wissenschaftliches Institut der AOK. Verfügbar unter: https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produkte/Buchreihen/Heilmittelbericht/wido_hei_hmb_2018.pdf (Zuletzt aufgerufen am 13.08.2021)
257. Winther K, Apel K, Thamsborg G (2005). A powder made from seeds and shells of a rose-hip subspecies (*Rosa canina*) reduces symptoms of knee and hip osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Scand J Rheumatol.* 34(4):302-8
258. Wluka AE, Stuckey S, Brand C, Cicuttini FM (2002). Supplementary vitamin E does not affect the loss of cartilage volume in knee osteoarthritis: a 2 year double blind randomized placebo controlled study. *J Rheumatol.* 29(12):2585-91
259. Wohlrab W, Neubert R, Wohlrab J (2004): *Hyaluronsäure und Haut: Trends in Clinical and Experimental Dermatology.* Aachen: Shaker
260. Wolf-Braun B (2010). *Geschichte der Naturheilverfahren.* In: Kraft K, Stange R (Hrsg.): *Lehrbuch Naturheilverfahren.* Stuttgart: Hippokrates, 88-104
261. Yeung AWK, Wong NSM (2019). The Historical Roots of Visual Analog Scale in Psychology as Revealed by Reference Publication Year Spectroscopy. *Front Hum Neurosci.* 13:86

262. Yi C, Ma C, Xie Z, Zhang G, Song W, Zhou X, Cao Y (2013). Down-regulation of programmed cell death 5 by insulin-like growth factor 1 in osteoarthritis chondrocytes. *Int Orthop.* 37(5):937-43
263. Zawadzki M, Janosch C, Szechinski J (2013). Perna canaliculus lipid complex PCSO-524TM demonstrated pain relief for osteoarthritis patients benchmarked against fish oil, a randomized trial, without placebo control. *Mar Drugs.* 11(6):1920-35
264. Zegels B, Crozes P, Uebelhart D, Bruyère O, Reginster JY (2013). Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized doubleblind placebo controlled study. *Osteoarthritis Cartilage.* 21(1):22-7

7. Anhang

7.1 Darstellungsverzeichnis

Darstellung 1: Strategie der Recherche	33
Darstellung 2: Anzahl der Studien	35
Darstellung 3: Studienübersicht	36
Darstellung 4: RoB der einzelnen Studien	47