

Arthrose: Regenerative Behandlungsansätze

der konservativen medizinischen Versorgung in der Orthobiologie



Dr. R. Peter Schnorr eMBA

Orthobiologie und Regenerative Medizin
Interventionelle Schmerztherapie SSIPM
PMR SGPMP/Sportmedizin SGSM
FIRST, Zürich

Ziel des Beitrages ist, einen möglichst Evidence-basierten Überblick über die Behandlungsoptionen der regenerativen Medizin (Orthobiologische Medizin) bei der Arthrose und den Ausblick auf die Entwicklungen aktuell und zukünftig zu liefern. Sicher geht dies nicht ohne Blick auf die Pathogenese, die etablierten Behandlungs-Guidelines und eine grundsätzliche Betrachtung zum Verständnis der Orthobiologie. Die notwendige Begrenzung als komprimierte, kurzgefasste Form erhebt dabei keinen Anspruch auf Vollständigkeit der grundsätzlich notwendigen, umfassenden und komplexen Betrachtung.

Definition und Pathogenese der Osteoarthrose (Osteoarthritis, OA)

Unter Arthrose sind alle degenerativen Erkrankungen eines Gelenkes zu verstehen, die durch eine progressive Degeneration und Destruktion des Gelenkknorpels unter Mitbeteiligung der Gelenkstrukturen wie Bänder, Knochen, synovialer und fibröser Gelenkkapsel sowie periartikulärer Strukturen, wie Muskeln, Sehnen und Nerven, gekennzeichnet sind. Klinisch imponiert die Erkrankung mit entzündlichen und nicht entzündlichen Phasen. Radiologische Befunde sind nicht zwingend mit Funktionsstörungen oder Schmerzen einhergehend, vice versa.

Die OA sollte nach gegenwärtigem Kenntnisstand als multifaktoriell bedingte, degenerative Erkrankung von Gelenken betrachtet werden. Von Krankheitswert sind dabei der fortschreitende Umbau der Gelenkstruktur und die schmerzhafte Funktionseinschränkung bis hin zum weitgehenden Funktionsverlust des betroffenen Gelenkes. Als generische

Faktoren können genetische Prädisposition, eine Regenerationsabnahme im Alter (Resilienz), (bio)mechanische Fehl-/Überbelastungen (Traumata), metabolische Einflüsse sowie die systemische oder lokale Immunologie sein.

Gelenkknorpel besitzt weder Blut- noch Lymphgefäße oder Nerven und besteht zu 95% aus einer extrazellulären Kollagenmatrix mit Proteoglykanen und einem Anteil von 5% Chondrozyten. Die Kollagenmatrix selbst kann durch Druckeinwirkung und ihre elastischen Eigenschaften über ihre strukturbildende Funktion hinaus Signalkaskaden initiieren sowie Signalmoleküle wie Wachstumsfaktoren und Chemokine (Migrationssignale) binden und eigenständig als bioaktive Struktur agieren (Mariani, Pulsatelli, & Facchini, 2014). Entsprechende positive Knorpelregulationen zeigen sich so auch bei Untersuchungen an Sportlern (Ponzio et al., 2018).

Die klinisch zu erfassenden und funktionell zum Symptom führenden Veränderungen des Knorpels und der globalen Gelenkfunktion sollten daher als Indikatoren einer biochemischen und molekularbiologischen Veränderung der artikulären Homöostase aller beteiligten Gelenkstrukturen verstanden werden.

Die regenerativen und pathologisch-katabolen Reaktionen, sowie viele der Beeinflussungsfaktoren sind noch nicht hinreichend erklärt, doch zunehmend in der Forschung als wesentliches Kriterium erkannt, um eine substanzielle Arthroseprävention und -therapie entwickeln zu können. Wachstumsfaktoren, z.B. TGF β (BMPs), FGFs, IGF und Zytokine, wie das IL-1 β oder auch Wnt/ β -Catenin-Pathways können in ihrer Bedeutung der Entwicklung einer OA weitreichend erklärt werden.

Analog zur Diskussion um die Einflüsse auf das Weltklima und das Schmelzen der Eispole, kann

der Erhalt des «Microklimas Gelenk» und seiner Homöostase der Frage des Knorpelerhaltes dienen.

Regenerative, orthobiologische Behandlungskonzepte zielen auf diese Faktoren zur Entwicklung einer physiologischen Homöostase ab.

Aktuell erschienene Guidelines zur Gonarthrose

Die aktuell erschienenen Guidelines zur Gonarthrose durch die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU, 2018) listen den Algorithmus der konservativen Behandlungsmöglichkeiten auf (stichwortartig):

1. *Topische NSAR*: Nachweisliche Wirkung bei periartikulären Schmerzen mit einem positiv zu bewertenden Risikoprofil, insbesondere bei Alter über 75 Jahre. Dermaler Sideeffect.
2. *Orale NSAR*: analgetisch/antiphlogistisch wirksam, somit auch bei entzündungsbedingten Arthroseschmerzen einsetzbar. Placebokontrollierte Studien: Wirksamkeit von NSAR und selektiven COX-2-Hemmern bei Arthrose (Analgesie, Funktionsverbesserung, PROM). Hinweis: vergleichbare Wirksamkeit der NSAR untereinander und der COX-2-Hemmer, mit hoher interindividueller Schwankung von Bioverfügbarkeit und Halbwertszeit, unterschiedlich starke äquieffektive Dosierung. GI-Risiko, Alter > 75 GI Risiko, langfristig angewendet kardiovaskuläres Risiko, renale Funktion.
3. a. Chondroitinsulfat und Glucosamin, monotherapeutisch gelistet, Behandlungsdauer von 3 Monaten als Chondroprotektiva, mit widersprüchlicher Datenlage. Glucosamin ggf. als Ersatz bei NSAR-Unverträglichkeit.
- b. Hyaluronat (HA), widersprüchliche Datenlage, ggf. Behandlung als Alternative zur NSAR-Gabe, in Kombination mit einem Steroid.
- c. Corticosteroid intraartikulär: kurzzeitige Therapie bei schmerzhafter Arthrose, mit niedriger, effektiver Dosierung, leitliniengerechte Durchführung. Hinweis: Knorpelmasse-reduktion bei höherer Dosierung.

Ergänzung: Die Therapie mit intraartikulär angewendeten Kortikosteroiden ist eine weit verbreitete und plausible Maßnahme zur Behandlung bei symptomatischer Kniegelenksarthrose. Die Behandlung der entzündlichen Prozesse als Ursache der Zerstörung des intraartikulären Knorpels und die antientzündliche Wirkung der Steroidtherapie werden als Grundlage für die Behandlung genannt. In einer RCT zur intraartikulären Behandlung mit Triamcinolon verglichen mit NaCl zeigte sich nach 2 Jahren

ein signifikanter Volumenverlust des Knorpels, ohne Unterschied in der Schmerzbeeinflussung (McAlindon et al., 2017).

4. *Opioid*: weltweit umstritten, Wirkung den NSAR nicht überlegen, bei Umgehung der GI-Risiken. Nachteilige Wirkungen zentralnervös. Nur kurzzeitiger Einsatz vor einem chirurgischen Eingriff mit schwachem Opioid.
5. *Statement Paracetamol*: Paracetamol sollte bei Gonarthrose nicht angewendet werden.
6. *Statement PRP* (platelet rich plasma): Eine Aussage zu PRP kann noch nicht getroffen werden. Hingewiesen wird auf die Studie von Chang, mit einem besseren Ergebnis der Behandlung von OA mit PRP versus Placebo, versus HA, versus Corticosteroid. (Chang, Hung, & Aliwarga, 2014). Hingewiesen wird auf die Variationen der Herstellung und Anwendung, mit daraus resultierender uneinheitlicher Datenlage. Der Einsatz nach dieser Level 1 Studie sollte bei einem Kellgren/Laurence-Scale 1–3 erfolgen.
7. Orthopädietechnik, Einlagen und Schuhzurichtungen, partielle Erhöhung, Valgus/Varus-Orthesen, Physiotherapie, Bewegungstherapie/Sport.
8. TENS, Neuromuskuläre elektrische Stimulation (BMS/EMS), Magnetfeldtherapie, elektrophysiologische Behandlung, Infrarottherapie, Stosswelle (ESWT), Traktionsbehandlung, Ergotherapie, Naturheilverfahren.
9. Operative Massnahmen

Orthobiologische Medizin, regenerative Behandlungsverfahren

Orthobiologische Verfahren nutzen natürliche, physiologisch vorhandene Fähigkeiten des Körpers zur Regeneration eines Gewebes Schadens. Diese «Biosignalisationsverfahren» können Supplemente (Steinwachs & Guhlke-Steinwachs, 2016), Low Level Laser, autologe Gewebe wie Blut, konditioniertes Serum, Platelet-Konzentrate (PRP), Wachstumsfaktoren, Mediatoren, Stammzellen oder auch Strukturgeber für die Extracellulärmatrix, Grafts (in der Chirurgie), sein. Der Autor wird hier auf Methoden der konservativen Arthrosebehandlung eingehen, die er anwendet und langjährig Erfahrung sammeln konnte. Zudem wird ein begleitender Ausblick auf vielversprechende, weiterführende und noch in der Entwicklung stehende Verfahren aufgenommen.

In der Rheumatologie ist heute ein Wegdenken der TNF-Blocker und Biologica wohl kaum noch

vorstellbar. Analog ist in der Behandlung der degenerativen Gelenkserkrankung (wie auch der posttraumatischen und postoperativen) das Verständnis des homöostatischen Signalling cross-talk, mit den daraus entwickelten und sich entwickelnden Einflussfaktoren von zentraler Bedeutung.

Die Entwicklung der OA ist in der frühen Phase als vermehrte Mazeration der Chondrozyten und Degradation der Extracellulärmatrix zu verstehen, die aus einem zuvor im Gleichgewicht stehenden Signalling cross-talk zu einem Anstieg des β -catenin (Regulation anaboler und cataboler Aktivität) führt. Hierin wird ein zentraler Mechanismus der OA-Entwicklung gesehen (Wu et al., 2010). Das Wnt/ β -Catenin Signalling (und ihrer Kaskaden, Wnt/ β -catenin-, Wnt/ Ca^{2+} - und Wnt/planar cell polarity pathway (Sassi et al., 2014)) ist regulär eine physiologische Antwort auf mechanische Belastungen (Robinson, Chatterjee-Kishore, et al, 2006). Physiologische Belastungen auf den Knorpel und die Kapsel stellen einen Signalimpuls zur Prävention und zur Knorpelregeneration dar (Ponzio et al., 2018).

Wnt-Signalling pathways sind in der Regulation der Wundheilung von Bedeutung. Zelluläre, extrazelluläre, vaskuläre und Cytokine-abhängige Komponenten interagieren zur Entwicklung der drei

Hauptphasen der Wundheilung: Inflammations-, Proliferations- und Remodulationsphase. Auf allen molekularen Ebenen können Wnt signalling pathways beschrieben werden, mit zwei Unterklassen: Canonical pathway (Wnt/ β -catenin pathway) und non-canonical pathway (Zhang, Gu, Liu, Wang & Sun, 2009). Die Wundheilung kann dem Verständnis der Behandlungswirkung in den orthobiologischen Verfahren dienen, die die Zielsetzung eines «balanced cross-talk» verfolgen und die zeitliche Abfolge der Symptom- und Wirkungsentwicklung am Patienten gut beschreiben.

Low level laser Therapie (LLLT)

Oxidativer Stress (ROS), Apoptosis, Wnt-Signalling und Cytochrom-C-Oxidase sind in der OA-Progression im direkten Zusammenhang zu nennen (Lepetsos & Papavassiliou, 2016). Die Low-Level-Lasertherapie (LLLT) nutzt niederenergetisches Laserlicht zur Aktivierung lokaler Regenerationsprozesse durch die Beeinflussung der Cytochrom C Oxidase und der oxidativen Kette.

Tierexperimentell konnten Ödemreduktion und antinflammatorische Zellaktivierung belegt werden. Kritische systematische Reviews und Metaanalysen bei Knie-OA zeigten keine (Huang et al., 2015), oder signifikante Schmerzreduktion der LLLT

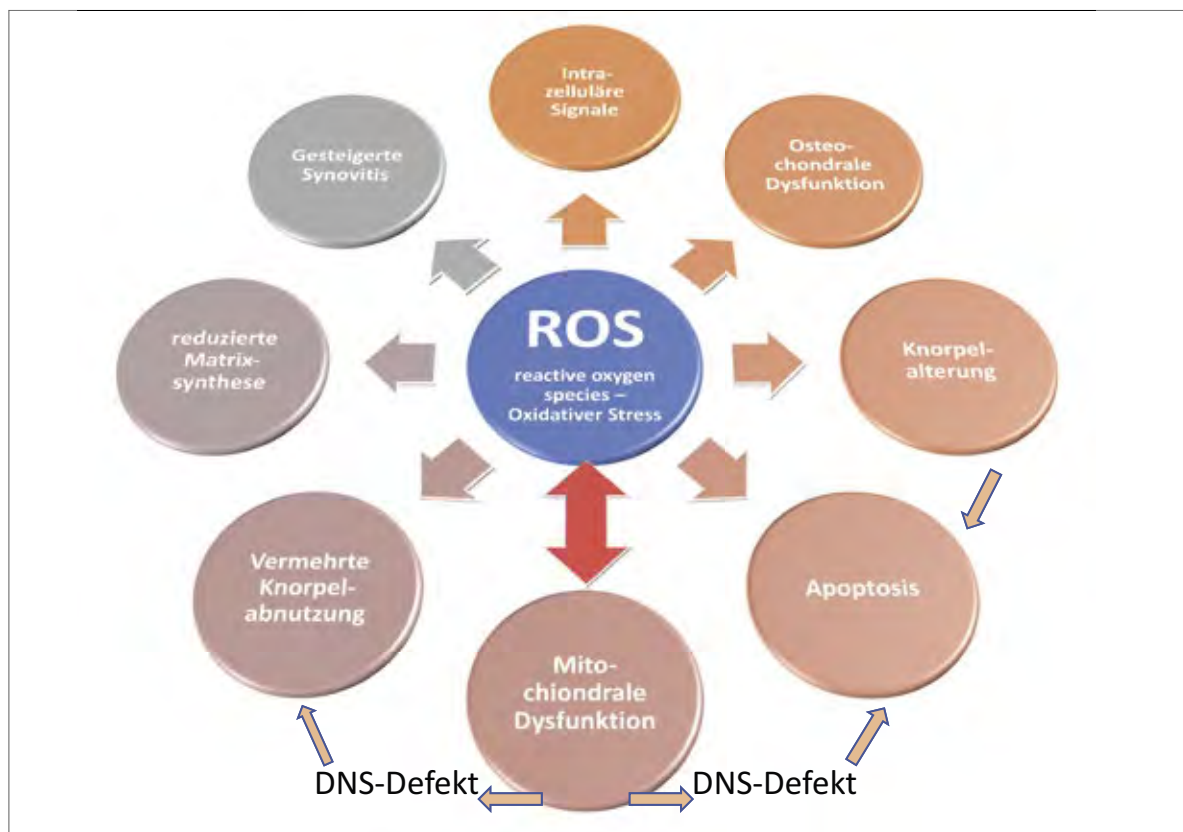


Abb. 1: ROS-Signaling, modifiziert nach Lepetsos & Papavassiliou, 2016

vs Placebo (in Ruhe und Belastung) (Rayegani, Raeissadat, Heidari & Moradi-Joo, 2017), mit signifikant gebesserten Scales für WOMAC Funktion und Steifigkeit, WOMAC total, während der WOMAC Pain und der Range of Motion (ROM) nicht signifikant beeinflusst waren. Faktoren, wie verwendete Wellenlängen, Anwendungsintervalle, Behandlungsdauer, Anzahl der Anwendungen in Folge und Stadium der OA sind als Einflussfaktoren der kritischen Beurteilbarkeit in den Metaanalysen. Der Autor ergänzt aus seiner täglichen Praxis die zusätzliche, kritische Indikationsstellung bezüglich der gewünschten Behandlungstiefe. Die Anwendung als nicht-NSAR-Topikum für periartikuläre Gewebestrukturen zeigt hohe Erfolgsraten. RCTs mit gleichzeitiger Bewegungsbelastung zeigten gute und nachhaltige Wirkung über 6 Monate (Alfredo et al., 2018) (Ferreira de Meneses, Hunter, Docko, & Marques, 2015). Die Abgrenzung der Wirkung der körperlichen Aktivität und der LLLT sind hierbei aber kritisch zu bewerten. In der Zeitschrift für Rheumatologie fassen die Autoren 2017 zusammen: LLLT liefert eine effective, nicht-invasive, sichere und kosteneffiziente Therapiemethode (Baltzer, Stosch, Seidel & Ostapczuk, 2017).

Eine grössere Anzahl an Applikatoren mit unterschiedlichen Wellenlängen können eine punktuelle, unterschiedliche Schichttiefe erreichen und auch eine flächige Behandlung ermöglichen. Für den Patienten ist die Behandlung zumeist ohne subjektives Erleben einer Gewebereaktion, jedoch immer ohne thermische Reaktion. Therapeutisch ist die Anwendung für Haut/Narben, Gelenke, Nerven, Muskeln und Sehnen einsetzbar. Standardisiert werden in unserer Praxis am Zielgewebe des Patienten bis zu zehn Laserapplikatoren (z.B. 660 nm und 785 nm Laserfrequenzen (Chung, Dai, Sharma, Huang & Carroll, 2012)) eingesetzt. In Erstbehandlung erfolgt eine Serie von fünf Sitzungen in einer Abfolge von jeweils zwei pro Woche. Negative Reaktionen, wie leichtes Schwellungsempfinden und leichtes Wundgefühl werden selten berichtet und sind passager in den ersten zehn Tagen zu erwarten. Der Progress des körpereigenen Regenerationsverlaufs wird nach weiteren 14 Tagen beurteilt.



Abb. 2: LLLT am Knie FIRST Zurich

Regenerative Injection Therapy (RIT), Neuroprolotherapie (NPT), Perineural Injection Therapy (PIT)

RIT, NPT, PIT sind als unterschiedlich lokal eingesetzte Behandlungsformen einer primär Biosignal-induzierenden einheitlichen Methode zu verstehen. Zur Anwendung kommt hierbei eine unterschiedlich stark konzentrierte Glukoselösung. Mittels einer 5%-Glukoselösung werden neuropathische Beschwerden der Arthrose zielgerichtet behandelt (Harshfield, 2016). Studien belegen eine auch bei intraartikulärer Anwendung von Glukoselösung (15%) erreichte signifikant Schmerzreduktion (WOMAC) über 6 Monate (Dumais et al., 2012) (Rahimzadeh et al., 2018). Seitens des Autors sei hier auf diese Methodik hingewiesen, da sie die periartikuläre Behandlung wesentlich ergänzt und in einem Behandlungskonzept der Arthrose Berücksichtigung finden sollte. Verwendet wird dabei die körperadaptierte Glukoselösung 5%. Diese wird unter Ultraschallsicht an Nerven der Gelenksregion im perineural appliziert. Die Volumina richten sich dabei nach dem Bedarf der ersichtlichen Umspülung des Nerven (PIT) und variieren von 2–5 ml. In der Regel wird eine kurzzeitige sofortige Schmerzreduktion (Kalium-assoziierte Lokalanästhesiewirkung), mit daraus nutzbarem differentialdiagnostischen Effekt, und eine nachhaltige Wirkung nach 3–4 Tagen erreicht. Ein gutes Beispiel der Anwendung ist der infrapatellare Branch des N. Saphenus, mit Beeinflussung medioventraler Knieschmerzen. In der Anwendung der 15%-igen intraartikulären Lösung bestehen keine eigenen Erfahrungen.

Platelet Rich Plasma (PRP)

Zielsetzung der Behandlung der OA mit Platelet Rich Plasma ist die Beeinflussung der Homöostase-regulierung intraartikulär. Die Beeinflussung des Wnt/ β -Catenin signalling durch PRP konnte tier-experimentell gezeigt werden (Wu et al., 2017), worin eine mögliche chondroprotektive Wirkung gesehen wird. Studien mit Placebo-kontrolliertem Design lieferten erste Nachweise der PRP-Wirk-

samkeit (Patel, Dhillon, Aggarwal, Marwaha & Jain, 2013) (Smith, 2016). Level I Studien belegen nun erstmals auch die signifikante Verbesserung der OA-Symptomatik (Outcome/WOMAC) durch die Anwendung von PRP bei der Knie- und Hüftarthrose gegenüber HA nach 3 und 12 Monaten (Laver et al., 2017) (Meheux, McCulloch, Lintner, Varner & Harris, 2016). Zudem wird die Aussage zur Anwendung der Subgruppe der Leukozyten-armen PRP-

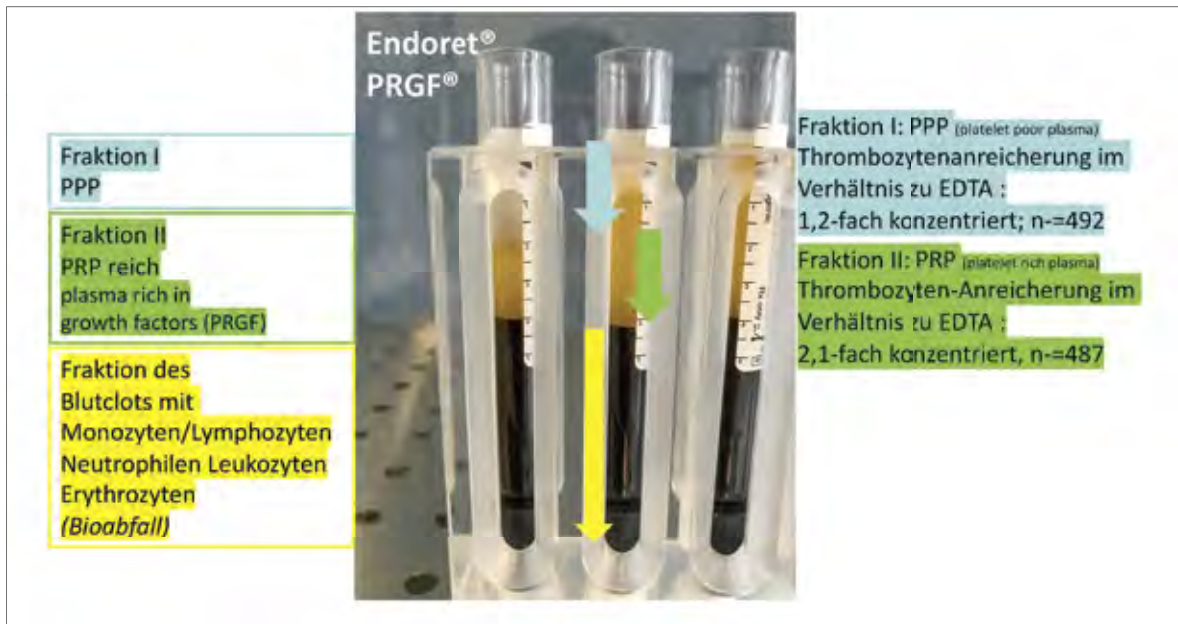


Abb. 3: Präparation der Bestandteile Endoret® PRGF®, hiermit den eigenen Messanalysen der Platelets (Thrombozyten-Konzentrationen). FIRST-Zurich

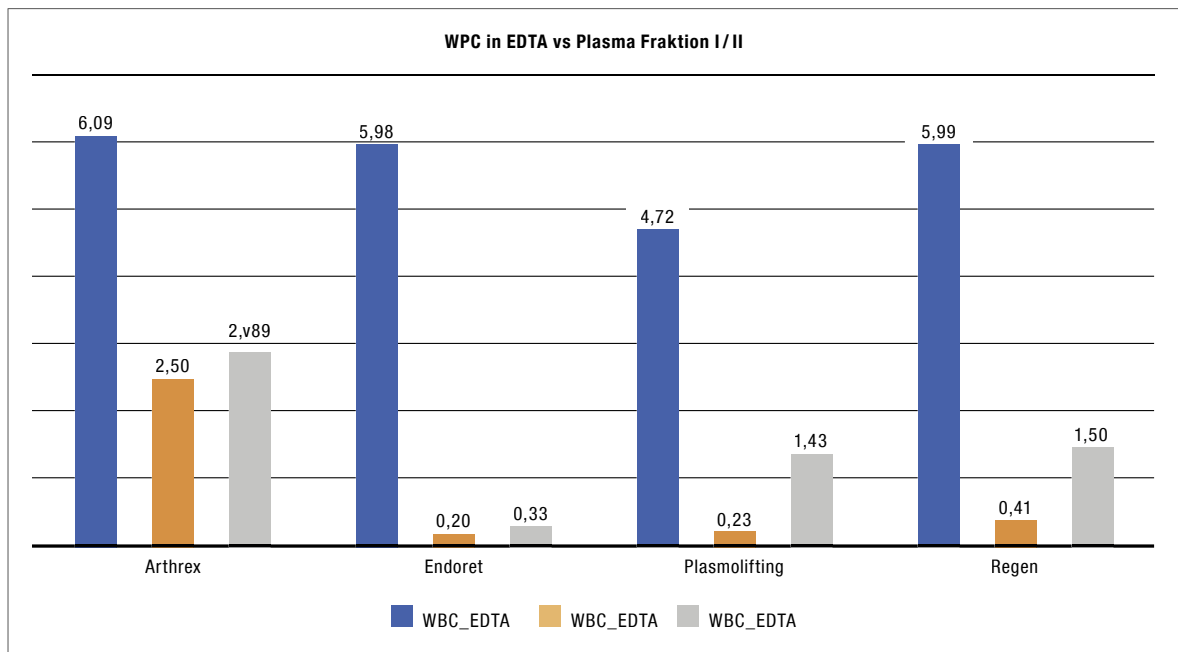


Abb.4: FIRST-Zurich – eigene Messungen der PRP-Präparationen 2016/17, Leukozyten (WBC) in Vollblut und Fraktionen (Fraktion I: PRP-Konzentrierung des ersten Überstands vs Fraktion II: des unteren (höherkonzentrierten) Überstands) der PRP-Präparationen (n=810)

Präparation gemacht, die zur Leukozyten-reichen PRP-Präparation im Vorteil war. In der Level I-Studie zu Effektivität von PRP bei Knie-OA waren Hyaluron und PRP nach 6 Monaten vergleichbar, nach 12 Monaten zeigte sich jedoch eine signifikante Verbesserung unter PRP. Auch fanden sich keine unerwünschten Reaktionen (Dai, Zhou, Zhang & Zhang, 2017). Louis et al konnten in einer Level II-Studie (Louis et al., 2017) bereits mit einer einmaligen PRP-Applikation bei Knie-OA mit Abhängigkeit der Konzentration von TGF- β 1 und PDGF-AB ein signifikant höheres Ansprechen auf die Therapie mit PRP (73%) versus Hyaluronat (46%) zeigen.

Die in den vergangenen Jahren noch zumeist unzureichenden Evidence-Nachweise wurden einer noch breiten Variation der Präparation (unterschiedlichste Herstellungstechniken mit differierenden PRP-Zusammensetzungen) sowie nicht standardisierte Anwendungsverfahren geschuldet. Neuste Klassifikationsempfehlungen können diese wissenschaftliche Lücke weiter schliessen. Mittels der Methode MARSPILL lassen sich Herstellungstechnik, PRP-Zusammensetzung und -Konzentrierung, Aktivierungszustand wie auch die Anwendungsmethodik einer zielgenauen Applikation weiter standardisieren (Lana et al., 2017).

In unserer Praxis wenden wir PRP unter zielgenauer Injektion (US-guided) und unter der jeweils erfolgenden Analyse der Präparation (Zellbestand, Konzentrierung) an. In der Beratung des Patienten erfolgt eine orientierende Einschätzung der Anwendungshäufigkeit entsprechend dem Grading, zumeist in einer 2-3er-Serie, die mit einem Behandlungsintervall von 7-10 Tagen verabfolgt werden (Kavadar, Demircioglu, Celik & Emre, 2015). Für intraartikuläre Anwendung empfehlen wir die mittels Calcium aktivierte Anwendungsform. Intraartikulär kommen Konzentrationen von 2-3, 5-facher Konzentrierung zum Einsatz. Eine Limitation der Behandlungsoption mit PRP sollte bei höhergradigen Knorpelschädigungen mit dem Patienten besprochen werden. Hier lassen sich allenfalls kurzzeitige, Schmerz-reduzierende Wirkungen erreichen und dienen dann einer Überbrückung bis zu einer chirurgischen Versorgung.

Eine der chirurgischen Versorgung zuzuordnende, vielversprechende Anwendungsvariante ist die



Abb.5: intraoperative Anwendung der intraossären PRP-Applikation.

Applikation von PRP intraossär bei osteochondralen Defekten. Bereits mit einer Anwendung kann eine nahezu umfassende Symptomreduktion und eine schnelle intraossäre Regeneration erreicht werden.

Stem cell, MSC, BMC

Aufgrund rechtlicher Bestimmungen ist die Stammzell-derived Behandlung in der Schweiz nicht möglich. Auf eine weitere Ausführung wird hier daher verzichtet.

Potentielle neue Verfahren der regenerativen Medizin in der Versorgung der OA:

In einer Übersichtsarbeit stellt Zhang die pharmakologischen und regenerativen Therapieoptionen zusammen. Auf die Bedeutung der Wnt-Antagonisten, Beeinflussung der Kaskaden, Wnt/ β -catenin-, Wnt/Ca²⁺- und Wnt/planar cell polarity pathway und die Einflussnahme auf die Cytokine zur Wiederherstellung der Gelenkshomöostase wurde in der pathophysiologischen Betrachtung eingegangen. Vielversprechende erste Ergebnisse lassen die Hoffnung für den Einsatz von zielgerichteten Therapeutika in der Behandlung der Osteoarthritis/Arthrose entsprechend der heutigen Behandlungsoptionen bei entzündlichen Gelenkserkrankungen mittels TNF- und Biologica zu.

Der Behandlungsgrundsatz der Orthobiologie mit physiologisch begründeter Einflussnahme auf das Homöostasesystem des Gelenkes fordert vom

Massnahme	Ziel	Potenzielle Therapeutica, Beispiele
Knorpeldifferenzierung	Bone morphogenic Protein 7 (BMP-7), Fibroblast growth factor (FGF), Platelet rich plasma (PRP)	rhBMP-7 (Osteogenetic Protein-1), rhFGF-18 (Sprifermin [CAS-902330], Autologe PRP)
Inhibition der Hypertrophie/Ossifikation	Parathyroid Hormon (PTH) und PTH-related Protein (PTHrP)-Rezeptor, Hedgehog-signaling	Forteo, Hedgehog Signaling Antagonist.
Inhibition der Matrix-Degeneration	Matrix Metalloproteinase 13 (MMP13), A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 5 (ADAMTS5), Syndecan-4 (SDNC4)	MMP13-Inhibitor [CAS 13434-13-4], ADAMTS5-Inhibitor [CAS 929634-33-3], Syndecan-4-Antibody
Inhibition der Entzündung	Interleukin-1 β (IL-1 β), Humanes Serum Albumin (HSA), Methotrexat	Anakinra [CAS 143090-92-0], Methotrexat
Schmerzreduktion	β -Nerve-growth-factor (β -NGF)	Monoklonale Antibody-NGF (Tanezumap) [CAS 880266-57-9]
Regeneration osteochondraler Läsion	Transformin-growth-factor- β (TGF- β), Wingless und Int-1/ β Catenin (Wnt/ β Catenin)	TGF- β -Inhibitor [CAS 909910-43-6], Wnt/ β catenin-Inhibitoren (XAV-939, ICG-001, IWR-1-endo, Wnt-C59 (C59),...)

Abb. 6: Orientierend-zusammenfassender Überblick aktueller Forschungsansätze der biosignalisierten Therapieansätze der OA, modifiziert nach Zhang, Ouyang, Dass, & Xu, 2016

betreuenden Arzt und vom Patienten ein Umdenken in der Symptomüberwindung, die den zeitlichen Abläufen der Wundheilungsphasen am nächsten kommt.

Mit den nun auch vorliegenden evidencebasierten Daten können wir die Behandlung in der Betreuung von Arthrosepatienten, unter Berücksichtigung der Limitation einer höhergradigen Arthrose, empfehlen.



Alle Literaturhinweise finden Sie unter:
www.rheuma-schweiz.ch/fachzeitschrift

Literaturverzeichnis

Alves, R., & Grimalt, R. (2018). A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin Appendage Disord*, 4:18–24. DOI: 10.1159/000477353.

Alfredo, P., Bjordal, J., Junior, W., Lopes-Martins, R., Stausholm, M., Casarotto, R., ... Joensen, J. (2018). Long-term results of a randomized, controlled, double-blind study of low-level laser therapy before exercises in knee osteoarthritis: laser and exercises in knee osteoarthritis. *Clin Rehabil.*, Feb;32(2):173–178. doi: 10.1177/0269215517723162.

Baltzer, A., Stosch, D., Seidel, F., & Ostapczuk, M. (2017). Low-Level-Lasertherapie - Eine narrative Literaturübersicht zur Wirksamkeit bei der Behandlung rheumatologisch-orthopädischer Krankheitsbilder. *Zeitschrift für Rheumatologie*, Nov;76(9):806–812. doi: 10.1007/s00393-017-0309-1.

Chang, K., Hung, C., & Aliwarga, F. (2014). Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.*, 95(3): p. 562–75.

Chung, H., Dai, T., Sharma, S., Huang, Y., & Carroll, J. (2012). The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Ann Biomed Eng.*, Feb;40(2):516–33. doi: 10.1007/s10439-011-0454-7.

Dai, W., Zhou, A., Zhang, H., & Zhang, J. (2017). Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy*, Volume 33, Issue 3, Pages 659–670. e1 <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2016.09.024>.

DGOU. (2018). S2k-Leitlinie Gonarthrose. (S. 1–78). AWMF online.

Dumais, R., Benoit, C., Dumais, A., Babin, L., Bordage, R., de Arcos, C., ... Bélanger, M. (2012). Effect of regenerative injection therapy on function and pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized crossover study. *Pain Med*, 13(8):990–9. doi: 10.1111/j.1526-4637.2012.01422.x.

Ferreira de Meneses, S., Hunter, D., Docko, E., & Marques, A. (2015). Effect of low-level laser therapy (904 nm) and static stretching in patients with knee osteoarthritis: a protocol of randomised controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorder*, 16:252 DOI 10.1186/s12891-015-0709-.

Harshfield, D. (2016). An Introduction to Regenerative Injection Therapy (RIT) in Interventional Regenerative Orthopedic Medicine (IROM). MedCrave.

Huang, Z., Chen, J., Ma, J., Shen, B., Pei, F., & Kraus, V. (2015). Effectiveness of low-level laser therapy in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*, Sep;23(9):1437-1444. doi: 10.1016/j.joca.2015.04.005.

Kavadar, G., Demircioglu, D., Celik, M., & Emre, T. (2015). Effectiveness of platelet-rich plasma in the treatment of moderate knee osteoarthritis: a randomized prospective study. *J. Phys. Ther. Sci.*, 27 (12): 3863–3867.