

Arthrose: Mikroimmuntherapie und andere Behandlungsmöglichkeiten

Dr. med. Petra Blum

Einleitung

Die Arthrose ist weltweit die häufigste Gelenkerkrankung, wobei ihre Inzidenz mit zunehmendem Alter steigt. Sie zeichnet sich durch eine degenerative Veränderung der Knorpel- und Knochenstruktur aus, die schließlich zur Gelenkdeformierung und -zerstörung führt. Zu Beginn wird die Knorpelschicht leicht rau. In der folgenden Phase wird der hyaline Knorpel durch Granulationsgewebe und minderwertigere Faserknorpel ersetzt. Aus nekrotischem Knorpel- und Knochengewebe entstehen die sogenannten Pseudozysten (Geröllzysten). Im weiteren Verlauf treten Ulzerationen auf und letztendlich kommt es durch verminderten Knorpelschutz zur Abflachung der Knochenplatte des Gelenkes, was zur Entstehung von Osteophyten beiträgt.

Im Allgemeinen können alle Gelenke des Körpers von einer Arthrose betroffen sein. Am häufigsten tritt sie jedoch in den folgenden auf: Kniegelenk (Gonarthrose), Hüftgelenk (Coxarthrose), Daumensattelgelenk (Rhizarthrose) und Großzehengrundgelenk (Hallux valgus).

Es werden zwei Formen der Arthrose unterschieden: die primäre Arthrose, die genetisch bedingt und/oder altersbedingt ist, und die sekundäre Arthrose, die im kausalen Zusammenhang mit Traumata, Fehlbildungen sowie -haltungen, endokrinen Störungen sowie mit medikamenteninduzierten oder internen Erkrankungen steht. Bei beiden Formen sind in der aktivierten Phase, neben Schmerzen, Entzündungsprozesse zu verzeichnen, die zumeist mit Gelenkerguss, Schwellung und eine deutliche Funktionsbeeinträchtigung einhergehen. Wissenschaftliche Untersuchungen legen sogar nahe, dass inflammatorische Prozesse nicht nur eine Folge, sondern auch eine Ursache von Arthrose darstellen und sogar in den Anfangsstadien wesentlich zum Knorpelabbau beitragen könnten [Sokolove & Lepus 2013].

Die Arthrose ist ein schleichender Prozess, der anfangs meist keine Beschwerden hervorruft. Erst bei leichten Bewegungseinschränkungen, belastungsabhängigen Schmerzen und Anlaufschmerz wird die Diagnose gestellt. Die klinische Untersuchung zeigt eine funktionelle Einschränkung, eine Gelenkkontur oder eine muskuläre Dysbalance. Weiterführende bildgebende Untersuchungen wie

Sonografie, Röntgen, Computertomografie oder Magnetresonanztomografie zeigen den Ausprägungsgrad der Arthrose. Dabei ist immer wieder auffallend, dass der Befund der bildgebenden Diagnostik und die vom Patienten angegebenen Beschwerden, wie Bewegungseinschränkung oder Gelenkschmerz, oft nicht übereinstimmen.

Therapeutische Maßnahmen

Es gibt zahlreiche Behandlungsmöglichkeiten bei Arthrose, die verschiedene Ziele wie die Schmerzlinderung, die Reduktion der Entzündungskaskade sowie die Wiederherstellung der Bewegungsfähigkeit verfolgen. Wichtig ist darauf hinzuweisen, dass die Ernährungsumstellung (u.a. Verzehr basenüberschüssiger Kost und Vermeiden von zucker- und fetthaltigen Produkten), die Gewichtsreduktion sowie die aktive, für den Patienten möglichst gelenkschonende Bewegung dabei die therapeutische Grundlage darstellen sollten.

Zu den leitliniengerecht eingesetzten Behandlungsmaßnahmen zur Schmerzlinderung und Entzündungshemmung zählen insbesondere Medikamente wie nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) mit „Magen-schutz“ oder, bei entsprechender Indikation, intraartikuläre Glucocorticoid-Injektionen.

Eine andere Kategorie stellen die sogenannten Chondroprotektiva oder DMOAD (aus dem Englischen Disease Modifying Osteo-arthritis Drugs) wie Hyaluronsäure, Glucosamin, Chondroitin oder Methylsulfonylmethan dar. Sie können sowohl die Symptome der Arthrose lindern als auch das weitere Fortschreiten der Erkrankung verzögern, indem sie einen positiven Einfluss auf die Knorpelregeneration ausüben.

Im Bereich der Komplementärmedizin bieten sich ebenfalls zahlreiche Behandlungsmöglichkeiten an. So werden bei Arthrosebeginn Homöopathika, Enzyme, Omega-3-Fettsäuren oder Phytotherapeutika (Teufelskrallen, Weidenrindenextrakt) naturheilkundlich zur Entzündungshemmung eingesetzt.

Antioxidative und entzündungshemmende Mikronährstoffe werden ebenfalls im ganzheitlichen Behandlungskonzept, neben Akupunktur, Neuraltherapie, Hydrotherapie, Mikroimmuntherapie (siehe Abschnitt „Ansatz der Mikroimmuntherapie“) und vielem mehr, mit Erfolg angewendet. Das Ziel ist, nicht nur die Symptome zu beheben, sondern auch die Regulationsfähigkeit des Organismus wiederherzustellen.

In Verbindung mit diesen Therapien sollten physikalische Maßnahmen wie Krankengymnastik, Osteopathie, Wassergymnastik, Haltungsschulung oder Muskeltraining durchgeführt werden. Diese sind darauf ausgerichtet, die Muskulatur zu stärken und die Beweglichkeit sowie Stützung der Gelenke zu verbessern.

Bei der fortschreitenden Arthrose sind zumeist operative Behandlungsmethoden notwendig. Vor dem Einsatz von Teil- oder Totalendoprothesen sowie von arthroskopischen Techniken wird von spezialisierten Therapeuten der Versuch mit anderen Techniken wie Knorpeltransplantation oder autologer Chondrozyten-Implantation unternommen.

Ansatz der Mikroimmuntherapie

Die Mikroimmuntherapie (Low-Dose-Immuntherapie) ist eine Immuntherapie, die auf die Regulation des Immunsystems durch den Einsatz immunmodulierender Substanzen (u.a. Zytokine) in niedrigen Dosierungen (low doses) ausgerichtet ist. Dadurch soll den körpereigenen Vorgängen Rechnung getragen und eine gute Verträglichkeit der Behandlung gewährleistet werden. Die Mikroimmuntherapie spricht dieselbe Sprache wie das Immunsystem.

Es stehen im Praxisalltag zahlreiche mikroimmuntherapeutische Präparate zur Verfügung, die abhängig vom bestehenden Ungleichgewicht des Immunsystems, von der zu behandelnden Erkrankung und von den Beschwerden des Patienten einzusetzen sind.

Bei entzündlichen Prozessen im Rahmen des Bewegungsapparates (Arthrosen, Frakturen) ist die Formel ARTH das Mittel der Wahl. Dieses Präparat zielt durch den Einsatz von Zytokinen und spezifischen Nukleinsäuren in sehr niedrigen Dosierungen (in sogenannten ultra-low doses, ULD) auf die Eindämmung der Entzündungsreaktion und auf die Wiederherstellung der betroffenen Gewebefunktion ab. Bei Arthrose ist eine Überexpression von entzündlichen Mediatoren wie Interleukin 1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) zu verzeichnen. Diese Substanzen bewirken eine erhöhte Gefäßpermeabilität und den Abbau von Kollagen über die Aktivierung von NF- κ B, die Expression von COX-2 mit Produktion von Prostaglandin E2 und die Expression von Metalloproteinasen in den Chondrozyten. Um diese Störungen auszugleichen, werden IL-1 und TNF- α sowie die spezifische Nukleinsäure SNA[®]-ARTH in ULD eingesetzt. Daneben wird Interleukin 2 (IL-2) ebenfalls in ULD angewendet, um die Expression des Chemokins MCP-1 in Fibroblasten und die damit einhergehende Migration entzündungsfördernder Zellen zu verringern. Dadurch soll der Einleitung der synovialen Entzündung und dem damit assoziierten Schmerz entgegengewirkt werden. Die spezifische Nukleinsäure SNA[®]-HLA I in ULD zielt auf die Verlangsamung des Fortschreitens bzw. der

Chronifizierung des inflammatorischen Prozesses ab. Der Einsatz von SNA[®]-HLA II in ULD ist darauf ausgerichtet, strukturelle Schäden und Funktionsverlust der Gelenke zu vermeiden [Reig 2014; Jacques, Floris & Lejeune 2021].

Es gibt langjährige klinische Erfahrungen sowie experimentelle Belege für die Umkehrung der Wirkung von Zytokinen, d.h. ihre herunterregulierende Wirkung, wenn sie in ULD angewendet werden. Allerdings ist der Wirkmechanismus noch nicht hinlänglich bekannt, obwohl in einer aktuellen Veröffentlichung nahegelegt wird, dass Submikronpartikel (1.501.000 nm) eine Reaktion hormetischer Art induzieren könnten. Unter dem Begriff „Hormesis“ wird traditionellerweise ein Phänomen bezeichnet, bei dem dieselbe Substanz, je nach der angewandten Dosierung, stimulierende bzw. hemmende Effekte ausüben kann. Es ist durchaus noch mehr Forschung im Bereich der Anwendung immunmodulierender Substanzen in ULD notwendig.



Abb. 1 Sequenzielle immunregulatorische Ziele der Mikroimmuntherapie-Formel ARTH

Studienlage: Entzündungshemmende Wirkung von Zytokinen in ultra-low doses im Bereich der Mikroimmuntherapie

Immer mehr Studien bestätigen die antiinflammatorische Wirkung von Zytokinen wie IL-1 und TNF- α , wenn sie in ULD angewendet werden.

1. Eine im Jahre 2018 in der Fachzeitschrift „Journal of Inflammation Research“ veröffentlichte Studie [Floris, Appel, Rose & Lejeune 2018] zeigt, dass sehr niedrige Dosierungen (ultra-low doses, ULD) von Zytokinen wie z.B. IL-1 und TNF- α – die im Mikroimmuntherapeutikum 2LARTH[®] enthalten sind – entzündungshemmende Effekte auf

in vitro kultivierte primäre humane Monozyten, die mit LPS stimuliert wurden, ausüben. Konkret konnten durch den Einsatz von IL-1 und TNF- α in ULD (bei einer Globuli-Konzentration in der Kultur von 22 mM) die freigesetzten Mengen dieser Zytokine im Versuchsmodell im Vergleich zu Placebo verringert werden.

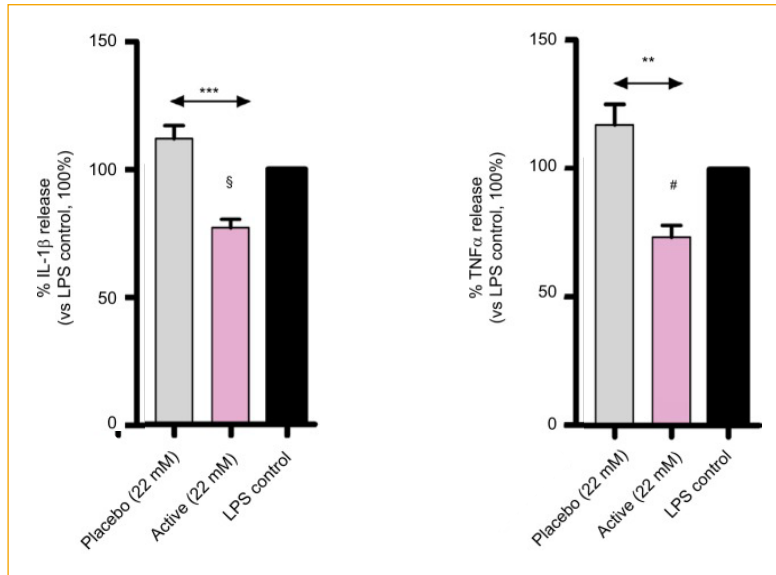


Abb. 2 Wirkung der Mikroimmuntherapie auf die Sekretion von IL-1 und TNF- α bei in vitro kultivierten und mit LPS stimulierten humanen primären Monozyten. Abbildungen aus Originalartikel: Floris I, Appel K, Rose T, Lejeune B. 2LARTH[®], a micro-immunotherapy medicine, exerts anti-inflammatory effects in vitro and reduces TNF- α and IL-1 β secretion. *J Inflamm Res.* 2018;11:397-405 (Copyright © 2018 Floris et al., Creative Commons Attribution License)



Abb. 3 Wirkung der Mikroimmuntherapie auf die Sekretion von TNF- α im Plasma von Mäusen mit Kollagen-induzierter rheumatoider Arthritis. Abbildung aus Originalartikel: Floris I, García-González V, Palomares B, Appel K, Lejeune B. The Micro-ImmunoTherapy Medicine 2LARTH[®] Reduces Inflammation and Symptoms of Rheumatoid Arthritis In Vivo. *Int J Rheumatol.* 2020;2020:1594573 (© 2020 Ilaria Floris et al., Creative Commons Attribution License)

2. Eine 2020 im „International Journal of Rheumatology“ veröffentlichte Studie [Floris, García-González, Palomares, Appel & Lejeune 2020] bestätigt ebenfalls diese Ergebnisse in einem Mäusemodell mit rheumatoider Arthritis. Nach dem Einsatz von 2LARTH[®] (bei einer Globuli-Konzentration von 11 mM) konnte eine Senkung des Plasmaspiegels von TNF- α sowie eine Linderung der charakteristischen Symptomatik dieser Erkrankung (Reduzierung des Ödems, Verminderung des Knorpelabbaus) beobachtet werden.
3. Eine 2020 in der Zeitschrift „Dose-Response“ veröffentlichte Studie [Floris, Rose, Rojas, Appel, Roesch & Lejeune 2020] bestätigt ebenfalls die entzündungshemmenden Effekte von Botenstoffen wie IL-1 und TNF- α in ULD. Die Studie wurde in vitro an zwei Zellmodellen der Entzündung durchgeführt. Außerdem wird in dieser Untersuchung ein möglicher Wirkmechanismus der ULD in den mikroimmuntherapeutischen Formeln präsentiert. Es wird nahegelegt, dass die Umkehrung der endogenen Wirkung der zuvor genannten Zytokine, wenn sie in ULD verabreicht werden, auf das Vorliegen von Submikronpartikeln (150–1.000 nm) zurückzuführen ist, die eine hormetische Reaktion im Körper induzieren. Wie die Autoren hervorheben, stellt diese Studie einen wichtigen Schritt zum besseren Verständnis der Wirkung der ULD auf molekularer Ebene dar. Allerdings sind noch weitere Studien in diesem Bereich erforderlich.

Fallbeschreibung

Eine 73-jährige Frau leidet seit mehreren Jahren unter einer sogenannten Polyarthrose, wobei Schultern, Hüfte, Hand- und Fingergelenke betroffen sind. Eine genetische Veranlagung erscheint kausal, da die Mutter dieselben Probleme hatte.

Die Patientin kommt in die Sprechstunde, da sie unter Hypertonie leidet, die infolge der von ihrem Orthopäden zur Linderung der akuten Schmerzen eingeleiteten Behandlung mit hochdosiertem Diclofenac (150 mg) aufgetreten ist. Auch andere NSAR-Präparate wie COX-2-Hemmer seien bereits mit gleicher Nebenwirkung eingesetzt worden.

Neben den Schmerzen (vor allem in den Fingergelenken) gibt die Patientin motorische Probleme beim Zuknöpfen von Kleidungsstücken, beim Aufstehen oder Aussteigen aus dem Auto an. Da sie alleine lebt, ist sie besonders auf die Funktionstüchtigkeit der Fingergelenke angewiesen.

Der Patientin wird die Mikroimmuntherapie-Formel ARTH mit einer anfänglichen Dosierung von 4 Kapseln pro Tag, die zeitversetzt im 2-stündigen Abstand eingenommen werden, verordnet. Dadurch soll den entzündungsbedingten Schmerzen auf schonende Weise entgegengewirkt und die Gelenkmobilität begünstigt werden. Nach 4 Tagen teilt sie mir telefonisch mit, dass eine Besserung der Beschwerden eingetreten sei. Es erfolgt eine Reduktion der Einnahme auf 3 Kapseln pro Tag. Nach weiteren 10 Tagen wird die Dosierung auf 2 Kapseln täglich reduziert.

Die Patientin zeigt beim Kontrolltermin nach drei Wochen eine erhöhte Beweglichkeit der Finger und bestätigt den Rückgang der Schmerzen, was auf die regulierende Wirkung der Mikroimmuntherapie auf die Entzündungskaskade hindeutet. Sie ist begeistert und berichtet, dass sie ihre Finger wieder voll zum Einsatz bringen kann.

Es wird eine Erhaltungsdosis von einer Kapsel täglich für weitere 4 Monate beibehalten. Nach einer Pause von 2 Monaten nimmt die Patientin selbstständig wieder 1 Kapsel pro Tag ein. Inzwischen liegt die Einnahme bei einem regelmäßigen Zyklus von 3 Monaten Einnahme und 2 Monaten Pause. Durch die Mikroimmuntherapie hat sich die Lebensqualität der Patientin deutlich verbessert.

zu lindern, wodurch die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessert wird. Die Mittel werden auf einfache Weise sublingual verabreicht. Außerdem ist die Behandlung aufgrund der niedrigen Dosierungen gut verträglich und für alle Patientengruppen geeignet.

Dr. med. Petra Blum
Stielerstraße 10
83700 Rottach-Egern | Deutschland

Literatur

- [1] Floris I, Appel K, Rose T, Lejeune B. 2LARTH®, a micro-immunotherapy medicine, exerts anti-inflammatory effects in vitro and reduces TNF- α and IL-1 β secretion. *J Inflamm Res.* 2018;11:397–405.
- [2] Floris I, García-González V, Palomares B, Appel K, Lejeune B. The Micro-Immunotherapy Medicine 2LARTH® Reduces Inflammation and Symptoms of Rheumatoid Arthritis In Vivo. *Int J Rheumatol.* 2020;2020:1594573.
- [3] Floris I, Rose T, Rojas JAC, Appel K, Roesch C, Lejeune B. Pro-Inflammatory Cytokines at Ultra-Low Dose Exert Anti-Inflammatory Effect In Vitro: A Possible Mode of Action Involving Sub-Micron Particles? Dose Response. 2020;18(4):1559325820961723.
- [4] Herold G. & Mitarbeiter. *Innere Medizin 2016.* Eigenverlag, 2015.
- [5] Holländer GA. (Hrsg). *Immunologie: Grundlagen für Klinik und Praxis.* Elsevier Verlag, 2006.
- [6] Jacques C, Floris I, Lejeune B. Ultra-Low Dose Cytokines in Rheumatoid Arthritis, Three Birds with One Stone as the Rationale of the 2LARTH® Micro-Immunotherapy Treatment. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):6717.
- [7] Mutschler E, Schaibel HG, Vaupel P. *Grundzüge der Pathologie.* In: Mutschler E, Schaibel HG, Vaupel P. *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2007.
- [8] Reig L. *Immunität, Entzündung und Mikroimmuntherapie.* MeGeMIT, 2014.
- [9] Sokolove J, Lepus CM. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2013;5(2):77–94.

Fazit

Die Mikroimmuntherapie (Low-Dose-Immuntherapie) hat sich in meinem Praxisalltag bei unterschiedlichen Erkrankungen, die in Verbindung mit Immunstörungen stehen, bewährt und ist ein fester Bestandteil meiner Therapiestrategie. Bei Gelenkerkrankungen wie Arthrosen hilft sie, Entzündungsprozesse einzudämmen und Schmerzen