

Aktuelle

Rheumatologie

Editor

W. Miehle, Bad Aibling (Editor-in-Chief)
J. Zacher, Berlin
H. Zeider, Hannover

Associate Editors

W. Dihlmann, Hamburg
N. Gschwend, Zurich
H. Mathies, Bad Abbach
K. Miehle, Wiesbaden
P. Otte, Mainz
C. Steffen, Vienna
U. Steiger, Basel
D. Wessinghage, Bad Abbach

Advisory Board

W. Bolten, Wiesbaden
W. Bracker, Munich
K. Brune, Erlangen
I. Ehlebracht-König, Bad Eilsen
W. Eich, Heidelberg
G. Geißlinger, Frankfurt a.M.
E. Genth, Aachen
E. Gromnica-Ihle, Berlin
C. Gutenbrunner, Hannover
R. Häfner, Garmisch-Partenkirchen
G.E. Hein, Jena
J.P. Kaltwasser, Frankfurt
J. Kekow, Vogelsang-Gommern
F. Kerschbaumer, Frankfurt
A. Krause, Berlin
K. Krüger, Munich
G. Lingg, Bad Kreuznach
B. Manger, Erlangen
E. Märker-Hermann, Mainz
H. Menninger, Bad Abbach
R. Miehle, Sendenhorst
W. Mohr, Ulm
G. Neeck, Bad Nauheim
C.-D. Reimers, Arnsdorf b. Dresden
W. Rüther, Hamburg
M. Schattenkirchner, Munich
M. Seibel, Melbourne
J. Semler, Berlin-Wannsee
J. Sieper, Berlin
B. Swoboda, Erlangen
H. Thabe, Bad Kreuznach
R. Wetzel, Bad Aibling
J. Wollenhaupt, Hamburg

Georg Thieme Verlag
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart

Postfach 30 11 20
70451 Stuttgart

Thieme New York
333 Seventh Avenue
New York, NY 10006
www.thieme.de
www.thieme-connect.de

©Georg Thieme Verlag
Stuttgart - New York
*Reprint only with the permission of
the printers*

M. Talke

Intra-articular Hyaluronic acid in osteoarthritis of the carpometacarpal joint.

Abstract

Osteoarthritis (OA) of the carpometacarpal (CMC) joint is a very common problem in elderly patients. In a survey, 30% out of 25,000 patients suffering from OA reported problems located in the CMC joint while, in an epidemiological study, 53% of women between 75 and 79 years of age showed signs of OA of the CMC joint. Pain and degeneration of joint structures may adversely affect joint function and the quality of life in such patients. Current conservative treatment includes physiotherapy followed by the topical and oral administration of analgesics and non-steroidal anti-rheumatic drugs and intra-articular (i.a.) glucocorticoids respectively. This is the first report on the safety and efficacy of i.a. exogenous Hyaluronic acid (HA) in patients with OA of the CMC joint. Endogenous HA, a biopolymer made up of repeating sequences of N-acetylglucosamine and glucuronic acid, plays a crucial role in the structure, function and pathology of synovial joints: HA is part of the cartilage matrix. It also coats the surfaces of the cartilage and the synovial membrane and confers viscoelasticity to the synovial fluid. In OA, the quality and quantity of endogenous HA in the joint is reduced and numerous clinical studies have shown the therapeutic value of exogenous HA in OA of bigger joints, such as the knee joint. Twenty patients suffering from severe pain due to radiologically ascertained OA of the CMC joint, were included in an open, prospective clinical study. Treatment consisted of two to three i.a. injections of 10 mg/1 ml HA, obtained by fermentation (Ostenil mini, a presentation specifically developed for treatment of smaller joints) which were administered in weekly

intervals. The efficacy parameters were pain, assessed using a Huskisson Visual Analogue Scale (VAS), grip strength (pulp pinch and lateral pinch) assessed using an intrinsic meter, joint mobility, crepitation during passive movement of the joint and the global clinical impression of investigator and patients. Safety was assessed by the documentation of clinically evident adverse events. The time sequence of assessments, with a final evaluation of all patients three months after the end of the i.a. treatment, allowed to differentiate between "immediate" and "carry over" effects of i.a. HA. A marked reduction of pain (from 63.95 ± 11.06 to 39.30 ± 13.24 mm VAS, -38.55%) and an increase in grip strength (pulp pinch: 1.48 ± 0.52 to 2.09 ± 0.90 grades, +37.84%; lateral pinch: 2.10 ± 0.74 to 2.87 ± 1.01 grades, 36.67%) was observed when the pre-treatment values were compared to those obtained at the end of the observation period. These differences reached statistical significance ($p < 0.001$, Friedman test). Crepitation persisted in only three out of eleven patients and joint mobility on radial and palmar abduction also showed a marked improvement. In 19 out of 20 cases, the investigator and patients were satisfied with the improvement in signs and symptoms achieved in this study. Considering that no adverse effects were reported, the benefit-risk evaluation favours the use of i.a. HA in this indication. It can be concluded that i.a. HA is a promising new option in the treatment of OA of the CMC joint. The findings of this study should be confirmed in controlled clinical studies with a longer observation period.

Data Institute: Doctor in Orthopaedics, Rheumatology, Physiotherapy, Sports Medicine, Berlin

Address for correspondence: Dr. med. Martin Talke - Doctor in Orthopaedics, Rheumatology, Physiotherapy, Sports Medicine. Klosterstr. 34-35 - D - 13581 Berlin

Reference: Akt Rheumatol 27: 101-106 ©Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York - ISSN 1432-2625

Introduction

The structure and function of the thumb make the human hand an instrument with special abilities. Two articular surfaces of the saddle-joint type and a relatively slack capsule-ligament system gives the carpometacarpal joint at the base of the thumb the properties of a very mobile ball and socket joint which is solicited very often: a grip-strength of one kilogram force between the thumb and forefinger will have the effect of an eleven kilogram force on the carpometacarpal joint. The carpometacarpal joint is therefore susceptible to the development of osteoarthritis that can cause considerable pain and loss of function (particularly in the phase of activated osteoarthritis). These symptoms hamper the patient because they make simple everyday tasks difficult or completely impossible. Osteoarthritis of the carpometacarpal joint is quite frequent after fifty years of age. In a survey by the Frankfurt Osteoarthritis Assistance, in which more than 25,000 patients took part, 30% of the patients reported problems in the carpometacarpal joint (6). In the population of a Dutch commune, women between 45-49 years of age showed a 10.9% incidence of radiologically ascertained osteoarthritis of the carpometacarpal joint, while this was 53.0% in the 75-79 year age group (10). During a one-year period in an orthopaedic practice, 166 out of approximately 4,000 patients were treated intra-articularly for osteoarthritis of the carpometacarpal joint (14).

As with osteoarthritis of other joints, treatment of carpometacarpal joint osteoarthritis includes physical measures and drug therapy, the latter in form of local heat therapy or oral analgesics and non-steroidal anti-rheumatic drugs (NSAR). After the withdrawal from the market of the so-called chondroprotective drugs, the glucocorticoids remained the last rationally justified option for the long-term intra-articular treatment of osteoarthritis.

Endogenous hyaluronic acid (HA), a long chain glycosaminoglycan, plays a major role in the physiology of the joint. It is synthesised in two regions of the joint: by the chondrocytes of the joint cartilage and the synoviocytes of the inner membrane of the joint. In the joint cartilage, HA contributes to the formation of macromolecular proteoglycans of the collagen matrix and thus contributes to the water binding capacity and elasticity of the cartilage tissue.

Moreover, the surface of the hyaline cartilage is protected by an amorphous layer of HA. HA is also an essential constituent of the synovial fluid to which it gives its typical viscosity. Here HA acts like a shock absorber and as a molecular sieve that allows the diffusion of metabolites of cartilage metabolism through the joint space but prevents the free passage of inflammatory mediators and cells (1). Finally, HA seems to protect the pain receptors of the synovial membrane from pain inducers (3, 4).

In osteoarthritis, the endogenous HA is qualitatively and quantitatively degraded (through depolymerisation). This finding gave rise to the concept of improving the endogenous HA through the intra-articular injection of exogenous hyaluronic acid into the joint cleft of the affected joint (viscosupplementation) (1). Specialised rheumatology associations recommend the intra-articular treatment of osteoarthritis of the knee (7, 8) for example, "in patients who have not responded adequately to non-pharmacological measures and/or paracetamol" (7). While intra-articular HA for the treatment of osteoarthritis of the large joints has attained Evidence-Based Medicine status little is known about the treatment of the osteoarthritis of smaller synovial joints with HA. Published data primarily concern the treatment of the temporomandibular joint (5, 11). In the search for alternatives to intra-articular glucocorticoids, we found a hyaluronic acid product which was specially developed for the intra-articular treatment of small joints (Ostenil mini, TRB Chemedica AG, Haar, Munich) and decided to assess its benefits in an exploratory clinical trial in patients with osteoarthritis of the carpometacarpal joint.

Patients and Methods

A total of 22 patients, with symptoms due to osteoarthritis of the carpometacarpal joint, were included into this open prospective study at single centre. Patients with radiologically ascertained stage I – IV osteoarthritis of the carpometacarpal joint according to Kellgren (modified for the carpometacarpal joint by the investigator, table 1), with continuous pain symptoms for 3 months prior to study start, with pain intensity of at least 40 mm on a visual analogue scale (0 – 100 mm) up to the time of inclusion into the study, in good health and having given his/her informed consent to participate in the study, were included. Patients

with non-osteoarthritic joint disease, those with an acute flare of the joint to be treated, those with severe systemic diseases, those living far away from the study centre, those in whom the test product or intra-articular injection treatment was contraindicated, those who taking part in another clinical study or had been treated with HA or glucocorticoids within the three months before study start, were excluded. The intra-articular injection of another HA product or a glucocorticoid was forbidden for the entire duration of the study. Patients could be prematurely withdrawn from the study if undesirable treatment effects appeared, if other treatment became necessary and if the patient did not want to participate in the study anymore or did not appear for the next assessment visit.

The patients were treated with 10 mg hyaluronic acid sodium salt, obtained by fermentation, in a 10ml/1.0ml pre-filled syringe. The average molecular weight of this HA is about 1.2 million Daltons. The pre-filled syringes are individually sealed in a sterile bag and terminally autoclaved. For the intra-articular injection, a 27G x 3/4" cannula was fitted onto the Luer-Lok cone of the pre-filled syringe and the cannula tip introduced dorsoradially, at an angle of 45 degrees, into the anatomical snuffbox. The pressure required for the injection gives some information about the position of the injection itself, whether it is still in the thickened capsule tissue or already in the intra-articular space. The HA solution was injected slowly into the joint cleft. Simultaneous treatment with a local anaesthetic was not carried out.

Patients were to receive one to three injections of Ostenil mini into the target carpometacarpal joint. In case more than one injection was given, this was done at weekly intervals. The total number of the injections given to each patient depended on the achieved effects of treatment.

Pain symptoms were assessed using a Visual Analogue Scale (Huskisson VAS for pain) and a five-point ordinal scale. The VAS consists of a 100-mm scale on which 0 mm signifies "no pain" while 100 mm signifies "unbearable pain". The patient draws a line on this scale to indicate the severity of pain in the target joint. Pain severity was assessed on a five-point ordinal scale (no pain, mild, moderate, severe, unbearable pain) by the Investigator and after a corresponding interview of the patient.

Table 1: X-ray results after Kellgren / Talke

Grade	Description	No. of patients with this grade
0	Negative	0
I	Onset of joint space narrowing	3
II	Clear joint space narrowing and osteophytes (reduction in joint space width about 50% that of the other still normal finger joint space width of the same hand)	8
III	Joint space width almost disappeared and massive osteophyte	9
IV	Joint space width disappeared, remodelling of the Metacarpal I and/or Trapezium	0

The following parameters were assessed by the investigator: presence of swelling and warmth of the joint; pain on pressure and a perceptible crepitation on palpation of the joint on passive movement; joint mobility in degrees (according to the neutral-zero method) on radial and palmar abduction and adduction, pinch grip strength and key grip strength (using a Mannerfelt-Ulrich Intrinsicmeter SN 600 from Fa. Ulrich, Ulm).

In addition, at the final visit, a global assessment of treatment was made by the patient and the doctor.

In the context of the safety evaluation of the test product, possible local reactions (such as pain, reddening, swelling) were judged by the doctor and the patient using a five-point scale (nil, mild, moderate, severe, unbearable intolerance).

The results for the patients were recorded at the following time points after detailed examination: Visit 1 (V1) = immediately before the first injection; Visit 2 (V2) = immediately before the second injection; Visit 3 (V3) = immediately before the third injection; Visit 4 (V4) = one week after the final injection and Visit 5 (V5) = 12 weeks after the final injection. This time schedule made the analysis of "immediate effects" (V4-V1) and the "carry-over effects" (V5-V1) of treatment possible (table 2).

Statistical evaluation

A statistical analysis of the results for the VAS, pinch grip strength and key grip strength, obtained at the different time points, was carried out using the Friedman Test. Subsequent multiple comparisons were made using the Wilcoxon and Wilcox tests. The overall level of significance, alpha, was 5%.

Table 2: Examinations / treatments during the study

<i>Visit 1</i>	<i>Visit 2</i>	<i>Visit 3</i>	<i>Visit 4</i>	<i>Visit 5</i>
	<i>1 week after Visit 1</i>	<i>1 week after Visit 2</i>	<i>1 week after the final injection</i>	<i>12 weeks after the final injection</i>
Findings before treatment, Inclusion and exclusion criteria, 1 st injection. Safety	2 nd injection Effectiveness and safety	3 rd injection Effectiveness and safety	Effectiveness and safety	Effectiveness and safety, Global judgement on treatment effectiveness

Table 3: Demographic data of the patients

<i>Age (years)</i>	<i>Height (cm)</i>	<i>Weight (kg)</i>	<i>Sex</i>
66.8 ± 6.5	166.4 ± 6.3	74.3 ± 10.1	16 f, 4 m

Results

The study was carried out during the period from June 2001 up to and including November 2001 and was completed according to the protocol after all 22 patients had completed Visit 5.

The data of 2 patients, who had an exclusion criterion, were deleted from the analysis. Two of the 20 patients declared they were satisfied with the treatment already after the second injection and this was why visit 3 was dropped.

The data of the 20 patients are reported below. Table 3 describes the demographic data of the patients and table 1 the radiological results of the carpometacarpal joint.

The evolution of pain during and after treatment is presented in figure 1. Before the start of treatment, the patients suffered from considerable pains in the carpometacarpal joint and a few SH Injections already caused a clear improvement in this symptom. Pain, as evaluated by the VAS, decreased on average from 64 ± 11.0 mm (V1) to 38.0 ± 15 mm (V4), which corresponds to a decrease of 40.2 %.

The evaluation of pain intensity by the doctor and the patient, using the ordinal scale, showed similar results. Besides this "immediate effect", a "carry-over effect" of SH treatment, which lasted throughout the treatment period, was evident both on the VAS and on ordinal scale: that on the VAS indicated that the low pain severity observed after treatment remained virtually unchanged for 3 months after the last injection (V5) with an average value of 39.30 ± 13.24 mm.

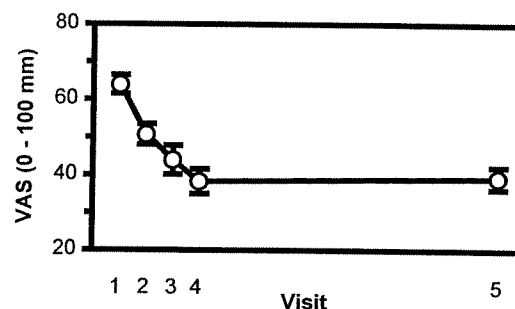


Fig. 1. Pain reduction (mm VAS) during the study (mean ± SEM)

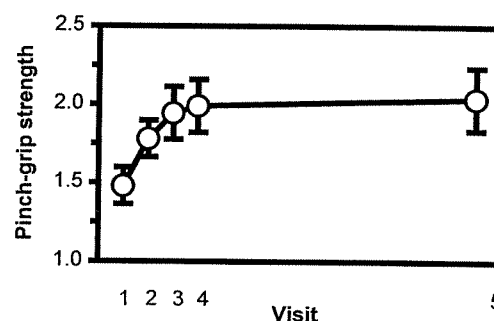


Fig. 2. Improvement in pinch-grip strength during the study (mean ± SEM)

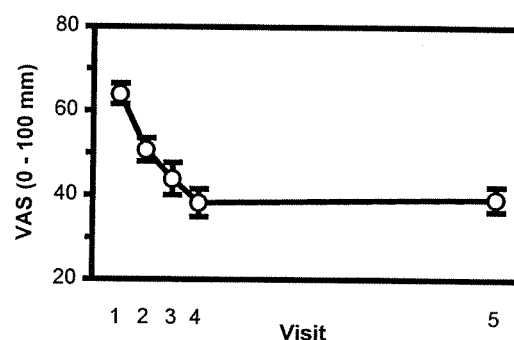


Fig. 3. Improvement in key-grip strength during the study (mean ± SEM)

In comparison to V1, the decrease in pain measured on the visual analogue scale reached statistical significance at time-points V3, V4 and V5 (Friedman test: $p < 0.001$; Multiple comparisons: $p < 0.01$).

As pain decreased, the grip strength of the hand, measured using the intrinsicmeter, increased considerably for the pinch-grip and the key-grip (Figures 2 and 3). The pinch-grip strength increased from an initial (V1) value of 1.48 ± 0.52 grading lines to 1.99 ± 0.76 (V4) and finally to 2.09 ± 0.90 grading lines (V5), which corresponds to an increase of 41.05%. The differences, compared to V1, reached statistical significance at times V3, V4 and V5 (Friedman-Test: $p < 0.001$; multiple comparisons: $p < 0.05$). Key-grip strength increased from 2.10 ± 0.74 grading lines (V1) to 2.67 ± 1.02 (V4) and finally to 2.87 ± 1.01 grading lines (V5), an increase of 36.71%. The differences, compared to V1, reached statistical significance at time points V4 and V5 (Friedman-Test: $p < 0.001$; multiple comparisons: $p < 0.05$). Grip strength development (and especially that of the key-grip) also improved and this effect lasted for some considerable time after the actual treatment period.

The mobility of the carpometacarpal joint, as far as radial abduction is concerned, improved from 51.75 ± 13.31 degrees (V1) to 55.25 ± 12.08 degrees (V4) and finally to 56.50 ± 10.77 degrees (V5). Palmar abduction showed an increase in mobility from 47.75 ± 10.82 degrees (V1) to 51.00 ± 10.46 degrees (V4) and finally to 51.75 ± 9.90 degrees (V5). In 11 of the 20 patients, crepitation was recorded on palpation of the joint during joint movement at baseline. Only 2 patients showed these findings at time points V2, V3 and V5, while 3 patients showed these findings at V5. At the end of the observation phase (V5), both the Investigator and the patient judged that treatment was beneficial in 95% of all cases (= 19 patients) (table 4). One patient (5%) did not obtain any relief: however in no case did treatment cause a deterioration of the symptoms (figure 4).

The injections of Ostenil mini were well tolerated: it was found that, apart from a transient sensation of pressure in the treated joint in isolated cases, no local or systemic collateral effects were observed. After an in-depth examination, the collateral effects

documented in 5 patients did not have a causal relationship with the test product.



Fig.4. Global therapy judgement by the patient

Discussion

This exploratory clinical study gives the first indications of a possible benefit of intra-articular hyaluronic acid treatment in osteoarthritis of the carpometacarpal joint. Although the results should be interpreted with caution given the open, non-comparative study design, they are relatively robust and must be attributed to the test product. This is mainly due to the fact that OA is a chronic progressive disease during which phases of incipient or waning joint inflammation, for example, joint effusion (the so-called activated osteoarthritis by Otte) can simulate an exacerbation or improvement. In other words, if patients with an acute flare are included in an osteoarthritis study, then their natural tendency for spontaneous improvement may be incorrectly interpreted as a positive effect of the treatment used. Therefore such patients were excluded from participation in this study. In addition, patients had to have considerable pain for at least 3 months for inclusion into the study. However, all the patients included in this study exhibited their symptoms for at least 6 months and had previously been treated on several occasions without adequate long-term results. Finally, the target parameters improved over the whole duration of the study, with largely consistent and congruent results.

It is regarded as a pharmacological principle that an active ingredient, or its active metabolites, can only develop its effect if it is available in a sufficient concentration directly at the target site of action. In the case of viscosupplementation of an osteoarthritic joint with intra-articular

hyaluronic acid, this principle can only be applied for the duration of the injection treatment because of the relatively short half-life of the exogenous substance. However, it is undisputed that the specific benefit of intra-articular Hyaluronic acid depends on the average duration of its "carry-over effect", which we also found in this study. Although the mechanism of this carry-over effect is still not clarified, it can best be explained by the stimulating effect of the exogenous Hyaluronic acid on the production of endogenous Hyaluronic acid. Exogenous Hyaluronic acid with a mean molecular weight of between 1 and 2 million Daltons will promote the production of endogenous Hyaluronic acid most intensively (12).

While there are numerous publications in the international literature concerning the surgical treatment of osteoarthritis of the carpometacarpal joint, there are only a few publications concerning their treatment with drugs. The intake of ibuprofen (2 x 800 mg/day) daily for 2 weeks by patients with osteoarthritis of the interphalangeal joint and the carpometacarpal joint caused a significantly better pain reduction, in comparison to placebo (2). Three injections of a 10% Dextrose solution plus Xylocaine in osteoarthritic DIP, PIP and CMC joints significantly improves pain symptoms compared to Xylocaine alone (9). In an earlier study that we carried out, we found that patients with osteoarthritic and rheumatoid changes in the DIP, PIP and CMC joints, benefitted from treatment with superoxide dismutase as well as betamethasone (three injections, at the rate of one injection per week, into the target joint) (13).

During the course of the present study, there was a clinically significant improvement in the symptoms and signs of osteoarthritis and in the status and performance capabilities of the patients with intra-articular hyaluronic acid although no patients were absolutely pain-free: in some cases patients could again perform activities of daily life which were not possible before treatment. It is remarkable that, already with two to three injections, an average carry-over effect of 3 months could be achieved.

For the administration of Ostenil mini, one only has to take into account the general contraindications and risks of intra-articular injections. In this study no collateral effects due

to the administration of the test product were recorded. Thus Ostenil mini has a favourable benefit-risk ratio in the treatment of osteoarthritis of the carpometacarpal joint. The results of this open study concerning the effectiveness and safety of test product should be confirmed in controlled clinical studies with a larger patient population and a longer follow-up period.

References

1. Balasz EA, Denlinger JC, Visco-supplementation: A New Concept in the Treatment of Osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993; 20: 3-9
2. Dreiser RL, Gersberg M, Thomas F, Courcier S. Ibuprofen 800 mg in the treatment of arthrosis of the fingers or rhizarthrosis. *Rev Rhum Ed Fr* 1993; 60: 836-841
3. Gotoh S, Miyazaki J, Onaya J, et al. Experimental Models of Knee Pain in Rats and the Analgesic Effects of Sodium Hyaluronate. *Folia Pharmacol Japon* 1988; 92: 17-27
4. Gotoh S, Onaya JJ, Abe M, et al. Effects of the molecular weight of hyaluronic acid and its action mechanism on experimental joint pain in rats. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 817-822
5. Kopp S, Carlsson GE, Haraldson T, Wenneberg B. Long-term effect of intra-articular injections of sodium hyaluronate and corticosteroid on temporomandibular joint pain and dysfunction. *Oral Maxillofac Surg* 1987; 45: 929-935
6. Mitgliederbefragung 2000 - Ergebnisse, Arthrose-Info, Offizielles Organ der Deutschen Arthrose-Hilfe e.V. 2000; 49, 1:16
7. Pendleton E, Arden N, Dougados M, et al. EULAR-Recommendations for the management of osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCIST). *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 936-944
8. Recommendations for the Medical Management of Osteoarthritis of the Hip and Knee, American College of Rheumatology. *Arthritis and Rheumatism* 2000; 43: 1905-1915
9. Reeves KD, Hassanein K, Randomized, prospective, placebo-controlled double-blind study of dextrose prolotherapy for

- osteoarthritic thumb and finger (DIP, PIP, and trapeziometacarpal) joints: evidence of clinical efficacy. *J Altern Complement Med* 2000; 6: 311-320
10. Van Saase JLCM, van Romunde LKJ, Cats A, et al. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer Survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 271-280
 11. Sato S, Oguri S, Yamaguchi K, et al. Pumping injection of sodium hyaluronate for patients with non-reducing disc displacement of the temporomandibular joint: two year follow-up. *J Maxillofac Surg* 2001; 29: 89-93
 12. Smith MM, Ghosh P, The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatol Int* 1987; 7: 113-122
 13. Talke M, Die intraartikuläre Therapie mit Superoxid-Dismutase (Orgotein) oder Kortison bei rheumatoiden und arthrotisch-entzündlichen Fingergelenkveränderungen, *Handchirurgie, Mikrochirurgie, Plastische Chirurgie* 1984; 1: 59-63
 14. Talke M, Die konservative Therapie der Daumensattelgelenksarthrose in: D. Buck-Gramcko, B. Helbig (Hrsg.), *Daumensattelgelenksarthrose*, Stuttgart: Hippokrates Verlag 1994: 179-183

Aktuelle Rheumatologie

Herausgeber

W. Miehl, Bad Aibling
(verantwortlich)
J. Zacher, Berlin
H. Zeidler, Hannover

Gegründet von

W. Dihlmann, Hamburg
N. Gschwend, Zürich
H. Mathies, Bad Abbach
K. Miehke, Wiesbaden
P. Otte, Mainz
C. Steffen, Wien
U. Steiger, Basel
D. Wessinghage, Bad Abbach

Beirat

W. Bolten, Wiesbaden
W. Bracker, München
K. Brune, Erlangen
I. Ehlebracht-König, Bad Eilsen
W. Eich, Heidelberg
G. Geißlinger, Frankfurt a. M.
E. Genth, Aachen
E. Gromnica-Ihle, Berlin
C. Gutenbrunner, Hannover
R. Häfner, Garmisch-Partenkirchen
G. E. Hein, Jena
J. P. Kaltwasser, Frankfurt
J. Kekow, Vogelsang-Gommern
F. Kerschbaumer, Frankfurt
A. Krause, Berlin
K. Krüger, München
G. Lingg, Bad Kreuznach
B. Manger, Erlangen
E. Märker-Hermann, Mainz
H. Menninger, Bad Abbach
R. Miehke, Sendenhorst
W. Mohr, Ulm
G. Neeck, Bad Nauheim
C.-D. Reimers, Arnsdorf b. Dresden
W. Rütger, Hamburg
M. Schattenkirchner, München
M. Seibel, Melbourne
J. Semler, Berlin-Wannsee
J. Sieper, Berlin
B. Swoboda, Erlangen
H. Thabe, Bad Kreuznach
R. Wetzel, Bad Aibling
J. Wollenhaupt, Hamburg

Georg Thieme Verlag

Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart

Postfach 30 11 20
70451 Stuttgart

Thieme New York

333 Seventh Avenue
New York, NY 10006

www.thieme.de

www.thieme-connect.de

© Georg Thieme Verlag
Stuttgart · New York

Nachdruck nur mit
Genehmigung des Verlags

M. Talke

Intra-artikuläre Hyaluronsäure bei der Arthrose des Daumensattelgelenks

Intraarticular Hyaluronic Acid in Osteoarthritis of the Carpometacarpal Joint

Originalarbeit

Zusammenfassung

In einer offenen prospektiven Studie an 20 Patienten mit einer röntgenologisch gesicherten Daumensattelgelenkarthrose erwies sich intra-artikuläre Hyaluronsäure aus Fermentation (zwei bis drei Injektionen in wöchentlichen Abständen) als zuverlässig wirksam und gut verträglich. Besonders bemerkenswert ist eine die Behandlung überdauernde Wirkung (carry-over-Effekt) dieses bislang nicht beschriebenen Verfahrens. Drei Monate nach der letzten Injektion zeigten die Parameter Schmerz (VAS) sowie Kraftgewinn beim Spitzgriff und Schlüsselgriff noch eine statistisch signifikante Besserung ($p < 0,001$; Friedman Test). Die Beweglichkeit des betroffenen Gelenks und eine tastbare Krepitation besserten sich ebenfalls rasch und anhaltend. Untersucher und Patienten schätzten den erzielten Behandlungserfolg in 19 von 20 Fällen als ausgezeichnet bis zufriedenstellend ein.

Abstract

Osteoarthritis (OA) of the carpometacarpal (CMC) joint is a very common problem in elderly patients. In a survey, 30% out of 25 000 patients suffering from OA reported problems located in the CMC joint while, in an epidemiological study, 53% of women between 75 and 79 years of age showed signs of OA of the CMC joint. Pain and degeneration of joint structures may adversely affect joint function and the quality of life in such patients. Current conservative treatment includes physiotherapy followed by the topical and oral administration of analgesics and non-steroidal anti-rheumatic drugs and intra-articular (i.a.) glucocorticoids respectively. This is the first report on the safety and efficacy of i.a. exogenous Hyaluronic acid (HA) in patients with OA of the CMC joint. Endogenous HA, a biopolymer made up of repeating sequences of N-acetylglucosamine and glucuronic acid, plays a crucial role in the structure, function and pathology of synovial joints: HA forms part of the cartilage matrix. It also coats the surface of the cartilage and the synovial membrane and confers viscoelasticity to the synovial fluid. In OA, the quality and quantity of endogenous HA in the joint is reduced and numerous clinical studies have shown the therapeutic value of using exogenous HA in OA of bigger joints, such as the knee joint. Twenty patients suffering from severe pain due to radiologically ascertained OA of the CMC joint, were included in an open, prospective clinical study. Treatment consisted of two to three i.a. injections of 10 mg/1 ml HA, obtained by fermentation (Ostenil mini, a presentation specifically developed for treatment of smaller joints), which were administered at weekly intervals. The efficacy parameters were pain, assessed using a Huskisson Visual Analogue Scale (VAS), grip strength (pulp pinch and lateral pinch) assessed using an intrinsicmeter, joint mobility, crepitation during passive movement of the joint and the global clinical impression

Institutsangaben

Arzt für Orthopädie, Rheumatologie, Physikalische Therapie, Sportmedizin, Berlin

Korrespondenzadresse

Dr. med. M. Talke · Arzt für Orthopädie, Rheumatologie, Physikalische Therapie, Sportmedizin · Klosterstraße 34–35 · 13581 Berlin

Bibliografie

Akt Rheumatol 27: 1–6 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 1432-2625

Einleitung

Aufbau und Funktion des Daumens machen die menschliche Hand zu einem Instrument mit besonderen Fähigkeiten. Zwei sattelartige Gelenkflächen und ein verhältnismäßig lockerer Kapsel-Band-Apparat verleihen dem Karpometakarpalgelenk an der Basis des Daumens die Eigenschaft eines sehr beweglichen Kugelgelenks, das freilich stark belastet wird: Bei einer Griffstärke von einem Kilopond zwischen Daumen und Zeigefinger sollen bereits Kräfte von elf Kilopond auf das Daumensattelgelenk einwirken. Das Daumensattelgelenk ist somit eine Prädispositionsstelle für die Ausbildung einer Arthrose, welche (insbesondere in der Phase der aktivierten Arthrose) beträchtliche Schmerzen auslösen und Funktionseinbußen bewirken kann. Sie behindern den Patienten, weil sie selbst einfache Alltagstätigkeiten erschweren oder völlig unmöglich machen. Die Arthrose des Daumensattelgelenks ist jenseits des fünfzigsten Lebensjahres recht häufig. Bei einer Umfrage der Frankfurter Arthrose-Hilfe, an welcher mehr als 25 000 Patienten teilnahmen, gaben 30% Beschwerden am Sattelgelenk des Daumens an [6]. In der Population einer holländischen Kommune zeigten Frauen der Altersgruppe von 45–49 Jahren für den Befund einer radiologisch gesicherten Arthrose des Daumensattelgelenks eine Prävalenz von 10,9%, in der Altersgruppe von 75–79 Jahren lag sie bereits bei 53,0% [10]. In einer orthopädischen Praxis wurden innerhalb eines Jahres 166 von annähernd 4000 Patienten wegen einer Arthrose des Daumensattelgelenks intra-artikulär behandelt [14].

Wie bei den Arthrosen anderer Gelenke kommen bei der Behandlung der Daumensattelgelenk-Arthrose physikalische Maßnahmen und die medikamentöse Therapie infrage, diese etwa in Form lokaler Wärmereiztherapie oder oraler Analgetika und nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR). Nach der Marktrücknahme der so genannten Chondroprotektiva blieben für lange

of investigator and patients. Safety was assessed by the documentation of clinically evident adverse events. The time sequence of the assessments, with a final evaluation of all patients three months after the end of the i.a. treatment, allowed to differentiate between the „immediate“ effects and the „carry over“ effects of i.a. HA. A marked reduction of pain (from 63.95 ± 11.06 to 39.30 ± 13.24 mm VAS, -38.55%) and an increase in grip strength (pulp pinch: 1.48 ± 0.52 to 2.09 ± 0.90 grades, +37.84%; lateral pinch: 2.10 ± 0.74 to 2.87 ± 1.01 grades, 36.67%) was observed when the pre-treatment values were compared to those obtained at the end of the observation period. These differences reached statistical significance ($p < 0.001$, Friedman test). Crepitation persisted in only three out of eleven patients while joint mobility on radial and palmar abduction also showed a marked improvement. In 19 out of the 20 cases, the investigator and patients were satisfied with the improvements in signs and symptoms achieved in this study. Considering that no adverse effects were reported, the benefit-risk-evaluation favours the use of i.a. HA in this indication. It can be concluded that i.a. HA is a promising new option in the treatment of OA of the CMC joint. The findings of this study should be confirmed in controlled clinical studies with a longer observation period.

Zeit die Glukokortikoide die letzte rational begründbare Option für eine intra-artikuläre Behandlung der Arthrose.

In der Physiologie des Gelenks spielt die endogene Hyaluronsäure (HS), ein langkettiges Glykosaminoglykan, eine dominierende Rolle. Sie hat im Gelenk zwei Synthesorte: die Chondrozyten des Gelenkknorpels und die Synoviozyten der Gelenkinnenhaut. Im Gelenkknorpel füllt HS durch die Bildung makromolekularer Proteoglykane die Kollagenmatrix und trägt so zur Wasserbindungskapazität und Elastizität des Knorpelgewebes bei. Die Oberfläche des hyalinen Knorpels wird zudem durch eine amorphe HS-Schicht geschützt. HS ist auch ein essenzieller Bestandteil der Gelenkschmiere, welcher sie ihre typische Viskosität verleiht. HS wirkt hier wie ein Stoßdämpfer und als ein Molekularsieb, welches die Diffusion von Metaboliten des Knorpelstoffwechsels durch den Gelenkspalt erlaubt, jedoch die freie Passage von Entzündungsmediatoren und -zellen unterbindet [1]. Schließlich scheint HS die Schmerzrezeptoren der Synovialmembran vor Schmerzinduktoren zu schützen [3,4].

Bei der Arthrose ist die endogene HS qualitativ (durch Depolymerisation) und quantitativ reduziert. Diese Tatsache bildete das Rationale für eine Aufbesserung (Viskosupplementierung) der endogenen durch exogene Hyaluronsäure, welche durch Injektion in den Gelenkspalt des betroffenen Gelenks geschieht [1]. Fachgesellschaften empfehlen die intra-artikuläre Hyaluronsäurebehandlung der Kniegelenkarthrose [7,8], u.a. schon „bei Patienten, welche nicht hinreichend auf nichtpharmakologische Maßnahmen und/oder Paracetamol angesprochen haben“ [7]. Während intra-artikuläre HS bei der Behandlung von Arthrosen der großen Gelenke einen Evidence-based-medicine Status erlangt hat, ist über die Behandlung der Arthrose kleinerer Synovialgelenke mit HS noch wenig bekannt. Publierte Daten betreffen vor allem die Behandlung des Temporomandibulargelenks [5,11]. Auf der Suche nach Alternativen für intra-artikuläre

Glukokortikoide fanden wir eine speziell für die intra-artikuläre Behandlung kleinerer Gelenke entwickelte Form eines Hyaluronsäureproduktes (Ostenil mini, TRB Chemedica AG, Haar), dessen Nutzen für die Behandlung einer Arthrose des Daumensattelgelenks in einer klinischen Studie explorativ untersucht werden sollte.

Patienten und Methoden

In eine offene prospektive Studie an einem Zentrum wurden 22 Patienten mit Beschwerden aus einer Arthrose des Daumensattelgelenks aufgenommen. Vorausgesetzt wurden ein radiologischer Befund der Stadien I bis IV nach Kellgren (vom Untersucher für das Daumensattelgelenk modifiziert, Tab. 1), eine zu Studienbeginn seit drei Monaten andauernde Schmerzsymptomatik, eine Schmerzintensität von mindestens 40 mm auf einer Visuellen Analogskala (0–100 mm) zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie, ein guter AZ des Patienten und seine Zustimmung zur Teilnahme an der Studie. Von der Teilnahme ausgeschlossen wurden Patienten mit einer nicht-arthrotischen Gelenkerkrankung oder einem akuten Gelenkerguss am zu behandelnden Gelenk, solche mit schweren systemischen Erkrankungen, ferner Patienten, bei welchen das Prüfprodukt oder eine intra-artikuläre Behandlung kontraindiziert waren, welche an einer anderen klinischen Studie teilnahmen oder in den letzten drei Monaten mit HS oder Glukokortikoiden behandelt worden waren. Die intra-artikuläre Anwendung anderer HS-Produkte oder von Glukokortikoiden war für die gesamte Studiendauer untersagt. Ein vorzeitiges Ausscheiden des Patienten aus der Studie war vorgesehen für den Fall, dass behandlungsbedürftige unerwünschte Wirkungen auftreten sollten, eine Therapieumstellung erforderlich würde oder der Patient nicht weiterhin an der Studie teilnehmen wollte bzw. nicht zur nächsten Untersuchung erscheinen sollte.

Die Patienten wurden mit 10 mg Hyaluronsäure, Natriumsalz aus Fermentation, Fertigspritzen zu 10 ml/1,0 ml, behandelt. Das mittlere Molekulargewicht dieser HS liegt bei 1,2 Mio. Dalton. Die Fertigspritzen sind in einen Sterilbeutel eingesiegelt und terminal autoklaviert. Für die intra-artikuläre Injektion wurde eine Kanüle der Größe $27G \times \frac{3}{4}$ " auf den Luer-Lok-Konus der Fertigspritze aufgesetzt und die Kanülenspitze von dorsoradial unter einem Winkel von 45° durch die Tabatiere in die Gelenkkapsel geführt. Der für die Injektion erforderliche Druck gibt Aufschluss darüber, ob die Kanülenspitze noch im verdickten Kapselgewebe oder bereits intra-artikulär liegt. Die HS-Lösung wurde langsam in den Gelenkraum injiziert. Eine gleichzeitige Behandlung mit Lokalanästhetika fand nicht statt.

Die Patienten sollten eine bis drei Injektionen in das betroffene Daumensattelgelenk erhalten, im Falle von mehr als einer Injektion in wöchentlichen Abständen. Die Gesamtzahl der Injektionen sollte sich an der erzielten Wirkung orientieren.

Der Verlauf der Schmerzsymptomatik wurde mittels einer Visuellen Analogskala (VAS Schmerz nach Huskisson) und anhand einer Fünf-Punkte-Ordinalskala verfolgt. Die VAS besteht aus einer 100-mm-Skala, auf welcher 0 mm für „keine Schmerzen“ und 100 mm für „unerträgliche Schmerzen“ stehen. Der Patient zeichnet auf dieser Skala den Grad der Schmerzintensität im betroffenen Gelenk an. Die Einschätzung der Schmerzintensität

Tab. 1 Röntgenbefund nach Kellgren/Talke

Grad	Beschreibung	Anzahl der Patienten mit diesem Grad
0	ohne Befund	0
I	beginnende Gelenkspaltverschmälerung	3
II	deutliche Gelenkspaltverschmälerung und Osteophyten (Verminderung des Gelenkspaltes um die Hälfte im Vergleich zu anderen noch normalen Fingergelenkspalten derselben Hand)	8
III	Gelenkspalt fast aufgehoben und massive Osteophyten	9
IV	Gelenkspalt aufgehoben, Umbau an Metacarpale I und/oder Trapezium	0

nach der Fünf-Punkte-Ordinalskala (keine, leichte, mäßige, starke, unerträgliche Schmerzen) wurde vom Untersucher anhand seiner Befunde bzw. nach einer entsprechenden Befragung des Patienten vorgenommen.

Folgende Parameter wurden vom Untersucher bewertet: eine eventuelle Schwellung und Überwärmung des Gelenks; Druckschmerz und eine wahrnehmbare Krepitation bei Palpation des passiv bewegten Gelenks; die Gelenkbeweglichkeit in Winkelgraden (nach der Neutral-Null-Methode) bei radialer und palmarer Abduktion und Adduktion und die Kraftentfaltung beim Spitzgriff und beim Schlüsselgriff (mit einem Mannerfelt-Ulrich-Intrinsimeter SN 600 der Fa. Ulrich, Ulm).

Bei der Abschlussvisite erfolgte zusätzlich eine globale Therapiebewertung durch Arzt und Patient.

Im Rahmen der Sicherheitsbewertung des Prüfproduktes wurden mögliche lokale Reaktionen (wie Schmerzen, Rötung, Schwellung) durch den Arzt und den Patienten anhand einer Fünf-Punkte-Skala (keine, leichte, mäßige, starke, unerträgliche Unverträglichkeit) beurteilt.

Zu folgenden Zeitpunkten wurden die Patientenbefunde nach eingehender Untersuchung bzw. Behandlung dokumentiert: Visite 1 (V1)=unmittelbar vor der ersten Injektion; Visite 2 (V2)=unmittelbar vor der zweiten Injektion; Visite 3 (V3)=unmittelbar vor der dritten Injektion; Visite 4 (V4)=eine Woche nach der letzten Injektion und Visite 5 (V5)=zwölf Wochen nach der letzten Injektion. Dieses Zeitraster ermöglicht die Betrachtung von „Sofortwirkungen“ (V4–V1) und eines „carry-over-Effekts“ (V5–V1) der Behandlung (Tab. 2).

Statistische Auswertung

Eine statistische Analyse des Verlaufs der Werte von VAS, Spitzgriff und Schlüsselgriff über die Visiten erfolgte mittels Friedman-Test und anschließenden multiplen Vergleichen nach Wilcoxon und Wilcox. Signifikanzniveau war ein alpha von 5%.

Tab. 2 Untersuchungen/Behandlungen im Zeitverlauf

Visite 1	Visite 2 1 Woche nach Visite 1	Visite 3 1 Woche nach Visite 2	Visite 4 1 Woche nach der letzten Injektion	Visite 5 12 Wochen nach der letzten Injektion
Befund vor Behandlung, En- und Ausschlusskriterien, 1. Injektion Verträglichkeit	2. Injektion Wirksamkeit und Verträglichkeit	3. Injektion Wirksamkeit und Verträglichkeit	Wirksamkeit und Verträglichkeit	Wirksamkeit und Verträglichkeit, globale Therapiebewertung

Tab. 3 Demographische Patientendaten

Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Geschlecht
66,8 ± 6,5	166,4 ± 6,3	74,3 ± 10,1	16 w, 4 m

Ergebnisse

Die Studie wurde in der Zeit von Juni 2001 bis einschließlich November 2001 dem Studienplan entsprechend durchgeführt und abgeschlossen, nachdem alle 22 Patienten die Visite 5 durchlaufen hatten. Die Daten von zwei Patienten, bei welchen ein Ausschlusskriterium erfüllt war, wurden von der Auswertung ausgenommen. Zwei der 20 Patienten gaben bereits nach der zweiten Injektion einen zufriedenstellenden Behandlungserfolg an, weshalb bei ihnen die Visite 3 entfiel. Im Folgenden werden die Daten von 20 Patienten vorgestellt.

Tab. 3 beschreibt die demographischen Daten der Patienten und Tab. 1 die radiologischen Befunde am Daumensattelgelenk.

Der Verlauf der Schmerzsymptomatik während und nach der Behandlung wird in Abb. 1 dargestellt. Vor Behandlungsbeginn litten die Patienten unter erheblichen Schmerzen im Daumensattelgelenk und bereits wenige HS-Injektionen bewirkten eine deutliche Besserung der Beschwerden. Die anhand der VAS bewerteten Schmerzen nahmen während der Behandlung im Mittel von $64 \pm 11,0$ mm (V1) auf $38,0 \pm 15$ mm (V4) ab, was einem Rückgang um 40,2% entspricht.

Die durch Arzt und Patient auf Ordinalskalenniveau vorgenommene Bewertung der Schmerzintensität führt zu ähnlichen Ergebnissen. Neben dieser „Sofortwirkung“ zeichnet sich sowohl auf der VAS als auch auf Ordinalskalenniveau ein den Behandlungszeitraum überdauernder „carry-over-Effekt“ der HS-Behandlung ab: Die auf der VAS angezeigte geringe Schmerzintensität bleibt drei Monate nach der letzten HS-Injektion (V5) mit im Mittel $39,30 \pm 13,24$ mm nahezu unverändert. Im Vergleich zu V1 erlangt der mit der Visuellen Analogskala gemessene Rückgang der Schmerzen zu den Zeitpunkten V3, V4 und V5 statistische Signifikanz (Friedman-Test: $p < 0,001$; multiple Vergleiche: $p < 0,01$).

Während die Schmerzen zurückgingen, nahm die mit dem Intrinsicmeter gemessene Kraftentfaltung der Hand beim Spitzgriff und beim Schlüsselgriff erheblich zu (Abb. 2 u. Abb. 3). Beim Spitzgriff stieg sie von anfänglich (V1) $1,48 \pm 0,52$ auf

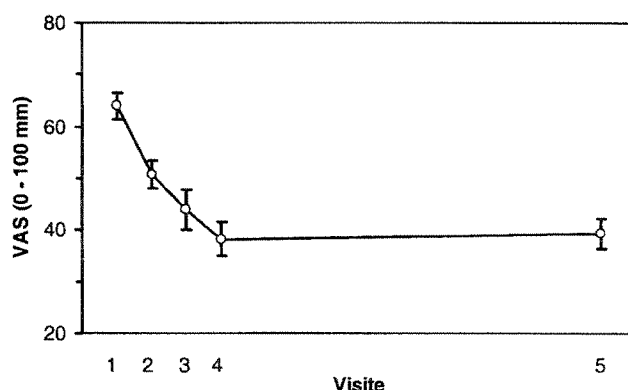


Abb. 1 Rückgang der Schmerzen (mm VAS) im Zeitverlauf (Mean ± SEM).

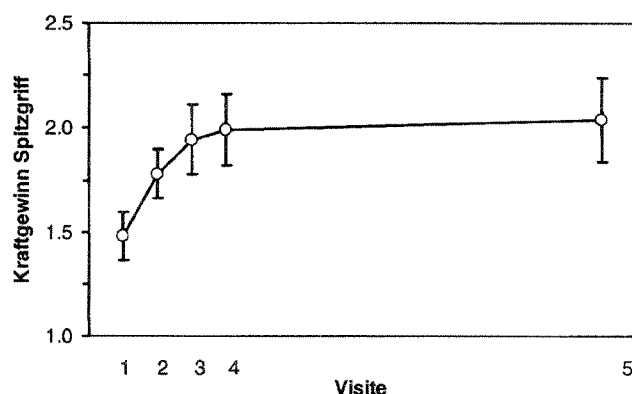


Abb. 2 Kraftgewinn beim Spitzgriff im Zeitverlauf (Mean ± SEM).

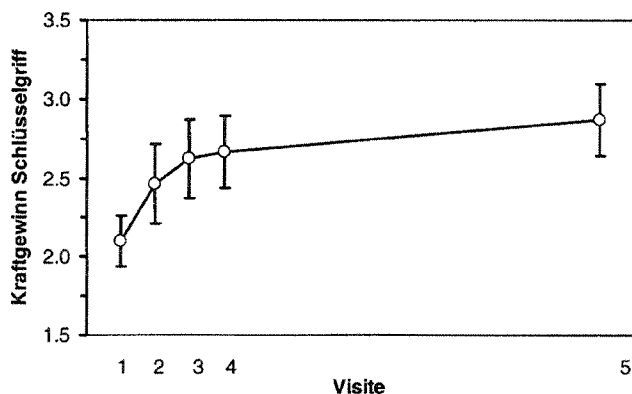


Abb. 3 Kraftgewinn beim Schlüsselgriff im Zeitverlauf (Mean ± SEM).

1,99 ± 0,76 (V4) und letztlich auf 2,09 ± 0,90 Skalenstriche (V5), was einer Zunahme um 41,05% entspricht. Der Unterschied zu V1 erlangt zu den Zeitpunkten V3, V4 und V5 statistische Signifikanz (Friedman-Test: $p < 0,001$; multiple Vergleiche: $p < 0,05$). Beim Schlüsselgriff stieg die Kraft von 2,10 ± 0,74 (V1) auf 2,67 ± 1,02 (V4) und schließlich 2,87 ± 1,01 Skalenstriche (V5) und damit um 36,71%. Der Unterschied zu V1 erlangt zu den Zeitpunkten V4 und V5 statistische Signifikanz (Friedman-Test: $p < 0,001$; multiple Vergleiche: $p < 0,05$). Auch am Beispiel der Kraftentfaltung (und insbesondere bei jener des Schlüsselgriffs) zeigt sich eine Besserung, die erheblich über den eigentlichen Behandlungszeitraum hinausreicht.

Die Beweglichkeit des Daumensattelgelenks verbesserte sich bei der radialen Abduktion von 51,75 ± 13,31 (V1) auf 55,25 ± 12,08 (V4) und schließlich auf 56,50 ± 10,77 (V5) Winkelgrade. Bei der palmaren Abduktion ergab sich eine Steigerung von 47,75 ± 10,82 (V1) auf 51,00 ± 10,46 (V4) und letztlich 51,75 ± 9,90 (V5) Winkelgrade.

Bei 11 von 20 Patienten fand sich während der Palpation bei Gelenkbewegung eine Krepitation. Zu den Zeitpunkten V2, V3 und V5 zeigten nur noch drei Patienten und bei V4 lediglich zwei Patienten diesen Befund.

Am Ende der Beobachtungsphase (V5) sahen Untersucher und Patienten in 95% aller Fälle (= 19 Patienten) einen Nutzen der Behandlung (4). Bei einem Patienten (= 5%) trat keine Besserung ein, jedoch kam es in keinem Fall zu einer Verschlechterung des Ausgangsbefundes (Abb. 4).

Die Injektionen wurden gut vertragen: Es fanden sich, außer einem fallweise auftretenden passageren Spannungsgefühl im behandelten Gelenk, keinerlei lokale oder systemische Begleitwirkungen. Begleiterscheinungen, welche bei fünf Patienten dokumentiert wurden, zeigten bei einer eingehenden Betrachtung keinen Kausalzusammenhang mit dem Prüfprodukt.

Diskussion

Bei dieser klinischen Prüfung handelte es sich um eine explorative Studie, welche erste Hinweise auf einen möglichen Nutzen der Behandlung einer Daumensattelgelenk-Arthrose mit intra-artikulärer Hyaluronsäure geben sollte. Bei aller gebotenen Vorsicht gegenüber den Resultaten einer offenen, nichtvergleichen Studie dürfen die hier erzielten Behandlungsergebnisse als verhältnismäßig robust eingeschätzt und dem Prüfprodukt zugeschrieben werden. Dies liegt zunächst daran, dass die Arthrose an sich einen chronisch progredienten Verlauf nimmt, bei dem freilich Phasen einer beginnenden oder abnehmenden Gelenkentzündung bzw. eines Gelenkergusses (so genannte aktivierte Arthrose nach Otte) eine Exazerbation oder Besserung simulieren können. Mit anderen Worten: Werden Patienten mit einem akuten Gelenkerguss in eine Arthrostudie aufgenommen, so mag dessen Spontanbesserungstendenz als positive Wirkung des Behandlungsprinzips fehlinterpretiert werden. Deshalb wurden solche Patienten von der Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen. Des Weiteren wurde eine seit drei Monaten vorbestehende beträchtliche Schmerzsymptomatik für den Einschluss von Patienten gefordert. Alle in die Studie aufgenommenen

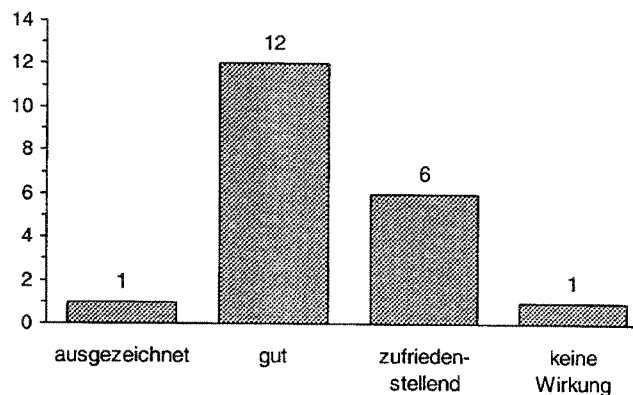


Abb. 4 Globale Therapiebewertung durch den Patienten.

Patienten wiesen jedoch seit mindestens sechs Monaten bestehende Beschwerden auf und waren vielfach ohne hinreichenden Langzeiterfolg vorbehandelt worden. Schließlich besserten sich die betrachteten Zielparameter über den gesamten Studienverlauf mit großer Konsistenz und Kongruenz.

Es gilt als pharmakologisches Prinzip, dass eine Wirksubstanz oder ihre aktiven Metaboliten nur dann eine Wirkung entfalten können, wenn sie in ausreichender Konzentration direkt am Wirkungsort verfügbar sind. Im Falle der Viskosupplementierung des arthrotischen Gelenks mit intra-artikulärer Hyaluronsäure kann dieses Prinzip wegen der verhältnismäßig kurzen Halbwertszeit exogener Substanz lediglich auf die Dauer der Injektionsbehandlung angewendet werden. Es ist inzwischen unstritten, dass ein besonderer Nutzen der intra-artikulären Hyaluronsäure in ihrem „carry-over-Effekt“ liegt, welchen wir auch in dieser Studie fanden. Der Mechanismus dieses Effektes ist noch nicht hinreichend geklärt, kann jedoch am besten mit einer stimulierenden Wirkung exogener Hyaluronsäure auf die Produktion endogener Hyaluronsäure erklärt werden. Dabei soll eine exogene Hyaluronsäure mit einem mittleren Molekulargewicht von 1 bis 2 Millionen Dalton die Produktion endogener Hyaluronsäure am intensivsten fördern [12].

Während sich im internationalen Schrifttum zahlreiche Veröffentlichungen zur chirurgischen Behandlung der Arthrose des Daumensattelgelenks finden, gibt es nur wenige Hinweise zu deren medikamentöser Behandlung. So soll die zwei Wochen dauernde Einnahme von Ibuprofen (2 × 800 mg/Tag) bei Patienten mit Arthrosen der Interphalangealgelenke und des Daumensattelgelenks eine, im Vergleich zu Placebo, signifikant bessere Schmerzreduktion bewirken [2]. Drei Injektionen einer 10%igen Dextrose-Lösung plus Xylocain in arthrotisch veränderte DIP-, PIP- und CMC-Gelenke sollen im Vergleich zu Xylocain allein die Schmerzsymptomatik in signifikanter Weise bessern [9]. In eigenen Untersuchungen fanden wir, dass sowohl Superoxiddismutase als auch Betamethason (je drei Injektionen in wöchentlichen Abständen in das betroffene Gelenk) bei arthrotischen und rheumatoiden Veränderungen der DIP-, PIP- und CMC-Gelenke für den Patienten von Nutzen sind [13].

Die im Verlauf der vorliegenden Studie mit intra-artikulärer Hyaluronsäure erzielte Besserung der Arthrose-Symptome und -Zeichen trug, obschon keine absolute Schmerzfremheit erreicht werden konnte, in einer klinisch bedeutsamen Weise zur Befind-

lichkeit und zur Leistungsfähigkeit der Patienten bei: In einigen Fällen konnten Alltagsverrichtungen, welche zuvor nicht möglich waren, wieder ausgeübt werden. Es ist bemerkenswert, dass bereits mit zwei bis drei Injektionen ein drei Monate anhaltender carry-over-Effekt erzielt werden konnte.

Bei der Anwendung von Ostenil mini sind lediglich die allgemeinen Kontraindikationen und Risiken einer intra-artikulären Injektion zu beachten. In dieser Studie wurden keine Begleitwirkungen aus der Anwendung des Prüfproduktes registriert. Damit ergibt sich eine günstige Nutzen-Risiko-Einschätzung für die Behandlung der Daumensattelgelenk-Arthrose mit Ostenil mini. Die in dieser offenen Studie gewonnenen Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit sollten in kontrollierten klinischen Studien an einem größeren Patientengut und mit einer längeren Nachbeobachtungsphase überprüft werden.

Literatur

- ¹ Balasz EA, Denlinger JC. Viscosupplementation: A New Concept in the Treatment of Osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993; 20: 3–9
- ² Dreiser RL, Gersberg M, Thomas F, Courcier S. Ibuprofen 800 mg in the treatment of arthrosis of the fingers or rhizarthrosis. *Rev Rhum Ed Fr* 1993; 60: 836–841
- ³ Gotoh S, Miyazaki J, Onaya J et al. Experimental Models of Knee Pain in Rats and the Analgesic Effects of Sodium Hyaluronate. *Folia Pharmacol Japon* 1988; 92 : 17–27
- ⁴ Gotoh S, Onaya JJ, Abe M et al. Effects of the molecular weight of hyaluronic acid and its action mechanism on experimental joint pain in rats. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 817–822
- ⁵ Kopp S, Carlsson GE, Haraldson T, Wenneberg B. Long-term effect of intra-articular injections of sodium hyaluronate and corticosteroid on temporomandibular joint pain and dysfunction. *Oral Maxillofac Surg* 1987; 45: 929–935
- ⁶ Mitgliederbefragung 2000 – Ergebnisse Arthrose-Info, Offizielles Organ der Deutschen Arthrose-Hilfe e.V. 2000; 1: 16
- ⁷ Pendleton E, Arden N, Dougados M et al. EULAR-Recommendations for the management of osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCIST). *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 936–944
- ⁸ Recommendations for the Medical Management of Osteoarthritis of the Hip and Knee. American College of Rheumatology. *Arthritis and Rheumatism* 2000; 43: 1905–1915
- ⁹ Reeves KD, Hassanein K. Randomized, prospective, placebo-controlled double-blind study of dextrose prolotherapy for osteoarthritic thumb and finger (DIP, PIP, and trapeziometacarpal) joints; evidence of clinical efficacy. *J Altern Complement Med* 2000; 6: 311–320
- ¹⁰ van Saase JLCM, van Romunde LKJ, Cats A et al. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer Survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 271–280
- ¹¹ Sato S, Oguri S, Yamaguchi K et al. Pumping injection of sodium hyaluronate for patients with non-reducing disc displacement of the temporomandibular joint: two year follow-up. *J Maxillofac Surg* 2001; 29 : 89–93
- ¹² Smith MM, Ghosh P. The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatol Int* 1987; 7: 113–122
- ¹³ Talke M. Die intraartikuläre Therapie mit Superoxid-Dismutase (Orgotein) oder Kortison bei rheumatoiden und arthrotisch-entzündlichen Fingergelenksveränderungen. *Handchirurgie, Mikrochirurgie, Plastische Chirurgie* 1984; 1: 59–63
- ¹⁴ Talke M. Die konservative Therapie der Daumensattelgelenksarthrose. In: Buck-Gramcko D, Helbig B (Hrsg). *Daumensattelgelenksarthrose*. Stuttgart: Hippokrates Verlag, 1994: 179–183