

A new option in the conservative treatment of hallux rigidus and hallux valgus

Martin Talke

Doctor for orthopaedics, rheumatology, physical therapy, sports medicine, Berlin

Schlüsselwörter: Hallux valgus, Hallux rigidus, Hyaluronsäure, intra-artikulär

Zusammenfassung

Patienten, welche über erhebliche Schmerzen und Bewegungseinschränkungen aufgrund von Veränderungen am Großzehengrundgelenk klagen, sind in einer orthopädischen Praxis recht häufig. Vor der chirurgischen Korrektur ursächlicher Fehlstellungen sollten alle Möglichkeiten einer konservativen Behandlung ausgeschöpft werden. In einer offenen prospektiven Studie an 22 Patienten mit einem Hallux rigidus bzw. Hallux valgus wurden deshalb die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer neuen Behandlungsoption, nämlich der Verabreichung von exogener Hyaluronsäure aus Fermentation (insgesamt drei Injektionen in wöchentlichen Abständen) in das Großzehengrundgelenk, untersucht. Im Behandlungsverlauf besserten sich die anhand mehrerer Bewertungsverfahren (Ruheschmerz, Schmerzen beim Stehen und Gehen) beurteilte Schmerzsymptomatik der Patienten und die daraus resultierenden Bewegungseinschränkungen in klinisch und statistisch signifikanter Weise. Besonders bemerkenswert ist eine die Behandlung überdauernde günstige Wirkung (carry-over-Effekt) dieses neuen Verfahrens: die Befunde zwölf Wochen nach der letzten Injektion entsprachen weitgehend jenen, welche eine Woche nach der dritten Injektion erhoben worden waren. Insgesamt bewerteten Untersucher und Patienten den erzielten Behandlungserfolg in 85,7% der Fälle als positiv. Da sich die intra-artikuläre Behandlung des Hallux valgus bzw. rigidus mit extraktiver Hyaluronsäure zudem als gut verträglich erwies, ergibt sich eine günstige Nutzen-Risiko-Einschätzung für diese neue Therapieoption.

Key words: Hallux valgus, hallux rigidus, hyaluronic acid, intra-articular

Summary

Patients who complain of considerable pain and restricted movement due to changes in the metatarsophalangeal joint of the big toe are very common in an orthopaedic practice. Before the surgical correction of underlying malposition, all possibilities of conservative treatment should be exhausted. A study was therefore carried out in 22 patients with hallux rigidus or hallux valgus to investigate the efficacy and tolerability of a new treatment option, namely the administration of fermentation-produced exogenous hyaluronic acid into the metatarsophalangeal joint of the big toe (a total of three injections with at weekly intervals). Several evaluation parameters (pain at rest, pain on standing and walking), showed that the patients' pain symptoms and the resulting restriction of movement improved in a clinical and statistically significant manner during the course of treatment. The beneficial carry-over effect of treatment using this new procedure is of particular note: findings twelve weeks after the last injection were very similar to those determined one week after the third injection. Overall, the investigators and patients evaluated treatment success as positive in 85.7% of cases. Since the intra-articular treatment of the hallux valgus and rigidus with extractive hyaluronic acid was also shown to be well tolerated, the benefit-risk assessment of this new therapeutic option is very favourable.

A new option in the conservative management of hallux rigidus and valgus

arthritis + rheuma 2004; 24: 163-9

Problems with the function of the first metatarsophalangeal joint (FMTJP) are quite frequent. In a survey of the Frankfurt Arthritis-Help, in which more than 25,000 patients took part, 18% of those interviewed stated that they suffered from problems of the big toe joint (1). In an epidemiological study in a Dutch population, 38% of the women and 30% of the men over 30 years of age had a radiologically verifiable osteoarthritis of the big toe joint (15). An expert panel of the American College of Foot and Ankle Surgeons (Clinical Practice Guideline First Metatarsophalangeal Joint Disorders Panel) has recently published a detailed guideline for diagnosis and therapeutic procedures for diseases of the big toe joint in which hallux valgus and hallux rigidus are considered as a matter of priority (13,14).

Hallux valgus is clinically described as a very striking abduction and valgus rotation of the big toe with the emergence of the head of the first metatarsal. A local irritation for example due to inadequate footwear can cause a painful bursitis in the big toe joint or neuritis of the corresponding dorsal skin nerve. The foot bunion is also painful. The mobility of the MTP joint is typically restricted and the front part of the foot is widened. Patients experience pain on standing and on walking. The typical characteristic of hallux rigidus, an osteoarthritis disease, is dorsal spur formation due to bone proliferation and the inflexion of the big toe joint. There is an increasing limitation of dorsiflexion until downwards contraction of the joint. Standing on tip-toe and stair climbing are particularly painful. Both diseases

are relevant in sports medicine as the mobility of the forefoot is restricted: this hampers the practice of sports like tennis on the one hand and golf on the other (golfer's toe), as longer distances are covered and many older people are playing the game.

As in the case of osteoarthritis of other joints, physical measures are used first in the treatment of the big toe joint followed later by drug therapy. In the early stages of hallux valgus the patient is often helped by a change in footwear, the use of insoles, ice and non-prescription NSAIDs. As the problems increase, the doctor informs the patient how to manage his/her problems from the medical point of view, with a recommendation to use orthopaedic footwear, hallux splint or forefoot bandages if necessary and prescribes non-steroidal anti-inflammatory drugs as a conservative measure; the latter particularly when severe joint pain or a painful bursitis occurs. Intra-articular corticosteroid injections can be considered in the case of activated inflammatory osteoarthritis.

If conservative treatment is no longer adequately effective, corrective surgical operations of the hallux stage can be carried out. Appropriate joint-preserving or joint-destroying operations can help the patient when conservative measures fail.

Endogenous hyaluronic acid (HA), a long-chain glycosaminoglycan, plays an essential role in the physiology of the joint. It is synthesised in two locations in the joint – by the chondrocytes in the joint cartilage and synoviocytes of the synovial membrane.

In the joint cartilage, HA fills the collagen matrix through the formation of macromolecular proteoglycans 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 HA layer. HA is also an essential constituent of the synovial fluid and gives it its typical viscosity. Here HA acts as a shock absorber and through its molecular sieve effect allows the diffusion of metabolites of cartilage metabolism in the joint space but stops the free passage of inflammatory mediators and cells (2). Finally HA appears to protect the pain receptors in the synovial membrane from pain inducers (3,4).

In osteoarthritis, the endogenous SH in the synovial fluid is quantitatively and qualitatively (by depolymerisation) decreased. This provided the rationale for increasing the viscoelastic properties of the synovial fluid (viscosupplementation) by intra-articular injections of exogenous hyaluronic acid into the joint space of the target joint (2). Specialist societies already recommend the intra-articular HA treatment of knee osteoarthritis "in patients, who have not adequately responded to non-pharmacological measures and/or paracetamol..." (7). While intra-articular SH has attained evidence-based medicine status in the treatment of osteoarthritis of the large joints (9), little is still known about the treatment of osteoarthritis of the smaller synovial joints with SH.

Published data mostly concern the treatment of the temporomandibular joint (5,10) and, recently, the thumb-saddle joint (12). In the search for alternatives to the intra-articular administration of glucocorticoids in patients with painful, inflammatory hallux valgus and rigidus we found one formulation of hyaluronic acid that was specifically developed for the intra-articular treatment of smaller joints, with an average molecular weight of 1.2 million daltons, whose benefits in the treatment of osteoarthritis of the first metatarsophalangeal joint are investigated in this clinical study.

Patients and methods

22 patients with considerable problems due to osteoarthritis of the big toe joint were included into this single centre study. The patients were included if they had a radiological score of Kellgren grades I to III (table 1), continuous pain symptoms for the 3 months prior to study start, pain intensity of at least 40 mm on a visual analogue scale (VAS) at the time of the inclusion into the study, a good general health status and had given his/her consent to participate in the study. In addition, patients with hallux valgus had to have a hallux valgus angle of $\leq 45^\circ$ and an intermetatarsal angle of $\geq 20^\circ$ for inclusion. Patients with non-osteoarthritic joint disease, an acute effusion in the joint to be treated or with severe systemic diseases were excluded from the study. Patients in whom the test product or intra-articular treatment was contraindicated, those who had participated in another clinical study or had been treated with a glucocorticoid during the previous three months, those treated with intra-articular SH within the previous 6 months, or had undergone surgery of the target joint were excluded from the study.

The intra-articular administration of other SH products or of glucocorticoids was not permitted for the entire duration of the study. Patients could be prematurely

Table 1: Radiological findings according to Kellgren

Score	Description	Patients (n) with score
0	Normal	0
I	Doubtful joint space narrowing	5
II	Definite osteophytes, absent or questionable joint space narrowing	13
III	Definite narrowing and large osteophytes	4
IV	Joint space closed	0

dropped from the study in case undesirable effects appeared due to treatment, if other treatment became necessary, if they did not wish to continue in the study or if they did not return for the follow-up visits.

The patients were treated with OSTENIL® mini pre-filled syringes from the company TRB Chemedica AG, Haar, Germany (composition: 1 ml isotonic solution contains 10 mg hyaluronic acid sodium salt of fermentative origin and sodium chloride, sodium monohydrogen phosphate, sodium dihydrogen phosphate and water for injections). The average molecular weight of this SH is 1.2 million Daltons. The pre-filled syringes are packed in a sterile pouch and terminally autoclaved. For the intra-articular injection, a 27-gauge needle (size: 20, 0.4 x 20 mm, grey) was fixed onto the Luer-Lok cone of the pre-filled syringe and inserted into the capsule of the big-toe joint. The SH solution was then slowly injected into the joint space. The pressure required for the injection indicates whether the needle is still in thickened capsule tissue or whether it already is in the intra-articular space. Simultaneous treatment with local anaesthetic was not carried out. The patients received a total of three SH injections with a one week interval between injections.

The results were recorded after a thorough examination of the patients at the following times:

- 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;
- Visit 5 (V5) = twelve weeks after the final injection

This assessment scheme made it possible to analyse the "immediate" effects (V4-V1) and the "carry-over effects" (V5-V1) of the treatment (Table 2).

Table 2:

	Timepoint	Treatment	Assessment
Visit 1 (V1)		1st injection	Baseline data, inclusion, exclusion criteria
Visit 2 (V2)	1 week after Visit 1	2nd injection	Efficacy and safety
Visit 3 (V3)	1 week after Visit 2	3rd injection	Efficacy and safety
Visit 4 (V4)	1 week after final injection		Efficacy and safety
Visit 5 (V5)	12 weeks after final injection		Efficacy and safety, global treatment assessment

Table 3: Demographic data

Age (Years)	Height (cm)	Weight (kg)	Sex
61.4 ± 10.1	165.0 ± 6.3	71.3 ± 11.5	20 female, 2 male

The evolution of the global pain symptoms was evaluated using a visual analogue scale (Huskisson VAS pain scale) and using a 5-point ordinal scale. On the 100 mm VAS, 0 mm stands for "no pain" while 100 mm stands for "unbearable pain". The patient marked the intensity of his/her pain in the target joint on this scale. After interviewing the patient, the investigator also judged pain intensity using a 5-point ordinal scale (none, mild, moderate, severe, unbearable pain). The effects of treatment on specific pain conditions such as pain at rest, pain on plantar flexion and pain on load (on walking and standing) were also assessed.

Besides pain assessment, the Investigator assessed several other parameters including a visual inspection of the joint, joint palpation, function and joint mobility. Other assessments included eventual swelling and joint warmth, pain on touch and on pressure, crepitation on palpation of the joint on passive movement, joint flexion and standing on tiptoe, joint mobility (in degrees) on passive dorsal extension/plantar flexion and walking ability. A global assessment of treatment was made by the doctor and the patients at the final visit.

For the safety assessment of the test product, possible local reactions like pain, reddening and swelling were assessed by the doctor and the patients using a 5-point scale (none, mild, moderate, severe, unbearable incompatibility phenomena).

Statistical evaluation

Within-group comparisons were used for all statistical analyses tests. The evaluation of the binary data (yes/no) was carried out using the McNemar test. For categorical data the Stuart-Maxwell GKS symmetry test for contingency panels was applied. All other data (e.g. VAS) were analysed using the Wilcoxon (-Pratt) tests.

Results

22 patients (11 with hallux valgus and 11 with hallux rigidus) were included into the study. Table 3 presents the demographic data and Table 1 the radiological results of the big toe joint for all patients. One of the hallux valgus patients was dropped from the study due to lack of compliance after Visit 1 and therefore complete data was assessed for a total of 21 patients. The descriptive evaluation of the data showed a slight to clear improvement in virtually all the parameters assessed. The intra-articular injection of hyaluronic acid had a particularly favourable effect on pain on walking or standing as well as functional impairment. On stratification, in general the results for the patients with hallux rigidus were comparable with those for patients with hallux valgus and therefore the data for both groups can be presented together.

At the start of treatment (V1), patients reported considerable pain in the big toe joint with a value of 58.0 ± 13.3 mm VAS (Figure 1).

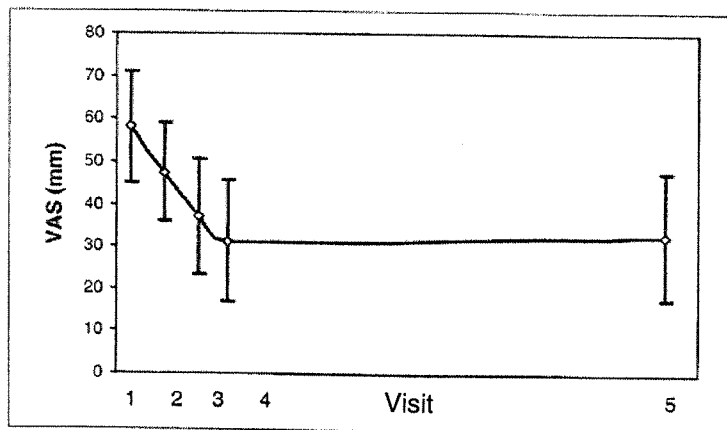


Fig. 1: Decrease in pain (mm VAS) during the study (mean $\pm$ sd); Visit 5 was at 12 weeks

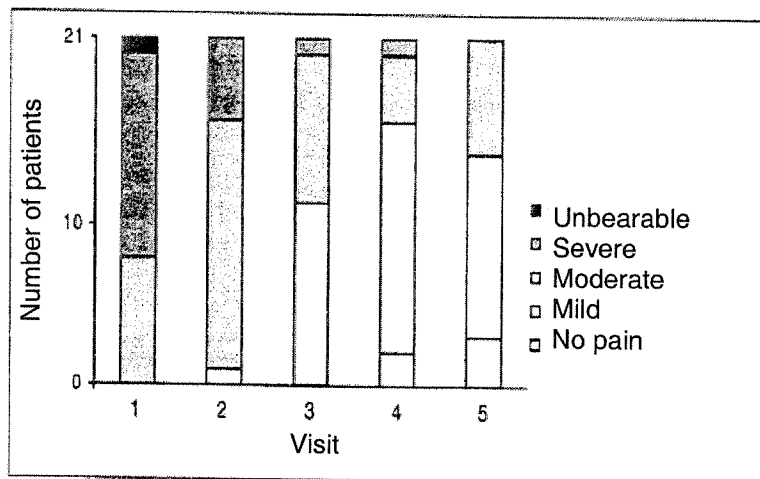


Fig. 2: Decrease in pain (ordinal scale) during the study

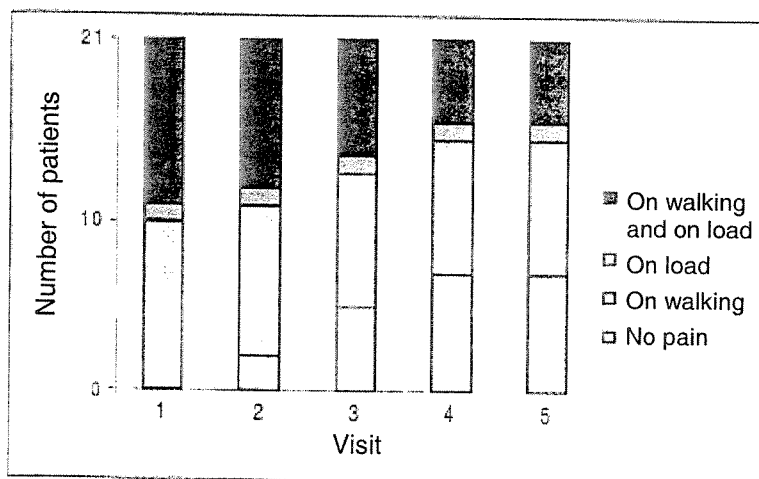


Fig. 3: Decrease in pain on load during the study

The first injection of SH already caused a significant decrease in pain to 47.5 ± 11.4 mm at V2 ($p < 0.0001$). Pain continued to improve during treatment and decreased by 45.7% to 31.2 ± 14.4 mm one week after the final injection (V4). Besides this "immediate effect" of SH treatment, a "carry-over effect" can also be observed: the decrease in pain obtained remained almost unchanged at three months after the last SH injection (V5), compared to visit 4. The reduction in pain, measured using the VAS, reached significance ($P < 0.0001$) compared to baseline values at all time points (V2-V5). There was no clear correlation between the decrease in the intensity of pain and the degree of osteoarthritis (Kellgren scale).

Pain intensity, assessed by the Investigator and the patients on an ordinal scale, also showed a significant improvement after the first injection (V2 to V1, $p = 0.0013$) (figure 2). Before the start of treatment (V1) 13 of the 21 patients (61.9%) judged their pains as severe or unbearable. At visit 2, only 5 patients (23.8%) complained of severe pain. These symptoms subsequently decreased during the course of treatment such that at one week after the final injection (V4) only one patient (4.8%) reported severe pain while 14 patients had mild pain and 2 patients had no pain. These positive results persisted for three months after the end of treatment demonstrating the carry-over effects of SH injections. The improvement in this symptom reached significance, compared to baseline values, at all time-points after Visit 3 ($p < 0.0001$).

At the start of the study all patients reported considerable pain on walking and/or on standing (Figure 3). Pain on movement and on load decreased constantly during treatment: a third of the patients had no pain at visit 4 (V4 to V1, $P = 0.0014$). This effect was maintained up to the follow-up assessment at Visit 5 ($p = 0.0014$).

At baseline, 12 patients reported pain at rest (Figure 4). Following SH injection, 10 patients reported pain at rest at Visit 2, eight at Visit 3, six at Visit 4 and at three months after the end of treatment, only 3 patients still complained of pain at rest (V5 to V1, $p=0.002$).

Concerning joint mobility, the improvement in the extent of passive dorsal extension / plantar flexion must be mentioned. The mobility of the big-toe joint improved from $48.3^\circ \pm 23.0^\circ$ (V1) to $59.1^\circ \pm 24.1^\circ$ (V4, $p=0.0002$) and finally to $60.7^\circ \pm 22.1^\circ$ (V5, $p=0.0002$). Obviously, the improvement in joint flexion and the decrease in pain on load increased the ability of the patients to walk during the course of the study (Figure 5). Before the start of the injections, the ability to walk was clearly limited in 8 of the 21 patients (38.1%). Three of these patients showed only a slight limitation after the first SH injection and, after the end of treatment, no patient had more than a slight limitation in walking ability (V4 to V1, $P=0.0016$). This result remained unchanged for twelve weeks after end of treatment.

Both the patients and the Investigator judged the treatment of the hallux valgus/rigidus with a series of three SH injections as very positive. No essential differences were found between patients with hallux valgus or hallux rigidus for almost all the other parameters assessed (Figure 6). At the end of the study (V5), 18 patients (85.7%) reported that they recovered from their initial symptoms. The improvement was classified as considerable in 9 patients while 2 patients were completely free of symptoms. Three patients (14.3%) did not obtain any recovery; however, none of

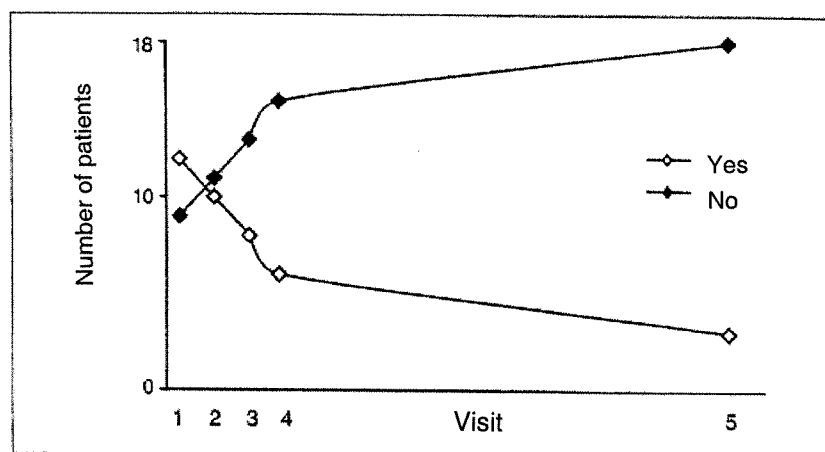


Fig. 4: Decrease in pain at rest during the study

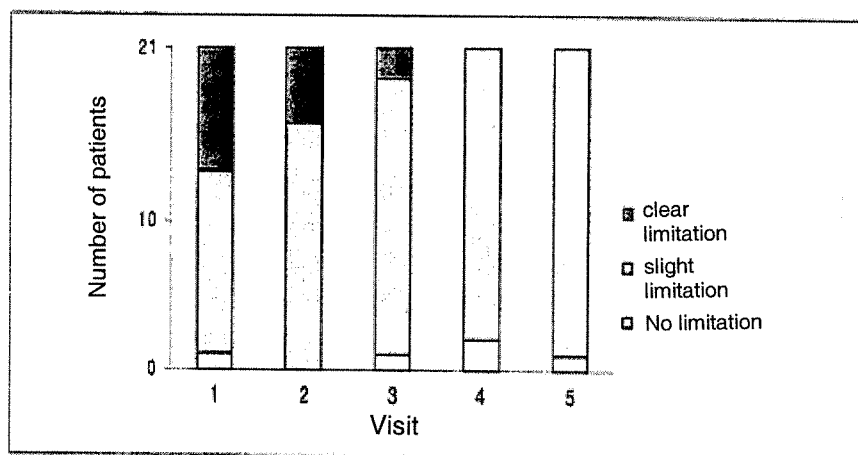


Fig. 5: Improvement in ambulation during the study

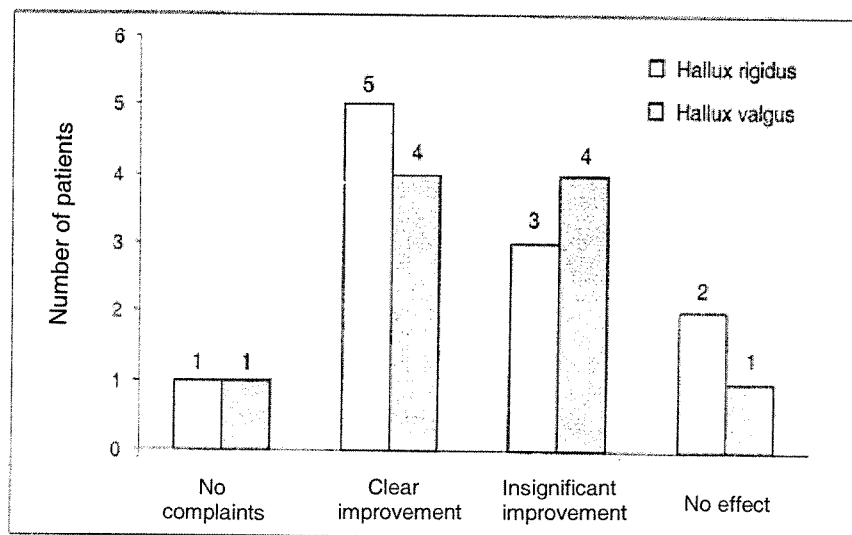


Fig. 6: Global evaluation of treatment by the Investigator and the patients 12 weeks after the last injection. The Investigator and patient judgements are identical.

these patients showed a worsening in their status at the end of the study.

The SH injections were well tolerated: no local or systemic side effects were observed besides a transient feeling of pressure in the treated joint in some cases.

Discussion

The results of this exploratory, prospective study indicate possible benefits of treatment with three injections of SH in hallux rigidus and valgus; it was based on the assumption that, as in osteoarthritis of the large joints, the intra-articular administration of SH, despite its relatively short half-life, would cause an improvement of the synovial fluid and thus result in a prolonged improvement of the symptoms. Indeed it was recently demonstrated that five intra-articular injections of fermentative hyaluronic acid, with an average molecular-weight of 1.2 million Daltons, into the knee joint of patients who fulfilled the criteria for total knee replacement, resulted in an improvement of the viscous and elastic properties of the synovial fluid that was accompanied by a parallel and considerable improvement in the osteoarthritis symptoms which lasted for 12 weeks and longer (6). However, it is undisputed that a clear benefit can already be obtained with fewer intra-articular injections of SH with an average carry-over effect (6, 9), which we also found in this study. The mechanism of this carry-over effect is not yet clearly known, but can best be explained by the stimulating effect of exogenous hyaluronic acid on the production of endogenous hyaluronic acid. In this regard, exogenous hyaluronic acid with an average molecular weight of 1 to 2 million Daltons (as in this study) stimulates, to the greatest extent, the production of endogenous hyaluronic acid (11). Furthermore it is accepted that adequate loading and unloading of the joint is imperative for cartilage

metabolism and the production of endogenous hyaluronic acid in the joint.

Although not all patients were pain-free during the course of this study, the improvement in the osteoarthritis symptoms obtained with intra-articular hyaluronic acid contributed in a clinically significant manner to a better health status and performance of the patients. It is remarkable, that already with three injections of SH (SH of molecular weight 1.2 million Daltons) a carry-over effect of three months could be obtained. An open study, in which patients whose sports activities were handicapped by hallux rigidus ("Golfer's Toe") received a total of eight injections of 0.5 ml of a 1% SH solution into the MTP joint, also showed a long-term improvement of the reported symptoms (8). Pain clearly decreased at nine and sixteen weeks after the start of treatment (VAS: at baseline: 41.2 ± 3.1 mm; after one week of treatment 30.4 ± 2.9 mm) and patient satisfaction reached 4.51 ± 0.3 mm, almost reaching the maximum score of five points. Between 28 and 76 weeks after the first series of injections, patients came back for more SH treatment because of increasing problems. All 47 patients included in this study were male, probably due to the kind of sport practised. A comparison of the results of this study with those of our study shows that a clear pain relief (from 58.1 ± 13.0 mm VAS at baseline to 31.2 ± 14.4 mm VAS at the end of treatment) was already obtained with 3 SH injections in a population which, besides patients with hallux rigidus, also included those with hallux valgus. While in the mentioned comparison study the test product was injected into the angled MTP joint using a 25 gauge needle after slight extension of the joint, we used a different method of injection to avoid injection-related problems. In our study, the intra-articular injection of SH was made using a 27-gauge

needle (size: 20, 0.4 x 20 mm, grey) without a local anaesthetic. In hallux rigidus, the joint space when examined radiologically, is frequently decreased or destroyed and is therefore not accessible to the vertical injection route. Therefore the SH was injected tangentially under the capsule either proximal or distal to the fibular site of the MTP joint. On the other hand, in hallux valgus it is relatively easy and painless to introduce the needle perpendicular to the concave side of the MTP joint space. The resistance of the hard capsule occasionally feels like rubber to the injector.

When using intra-articular SH only the common contraindications and risks of an intra-articular injection must be taken into account. In this study, no adverse events due to the use of the test product were recorded. Thus, the benefit-risk assessment of intra-articular SH in the treatment of symptoms due to hallux rigidus and hallux valgus was favourable. The efficacy and safety results obtained in this open prospective study with intra-articular SH should be confirmed in controlled clinical studies with a larger patient population and with a longer post-treatment observation period.

Bibliography

1. Arthrose-Info. Ergebnisse Mitgliederbefragung 2000. Offizielles Organ der Deutschen Arthrose-Hilfe e.V. 2000; 49, 1: 16.
2. Balasz EA, Denlinger JC. Viscosupplementation: A New Concept in the Treatment of Osteoarthritis, *J Rheumatol* 1993; 20 (39): 3-9.
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 (11): 817-22.
5. Kopp S, Carlsson GE, Haraldson T, Wenneberg B. Long-term effect of intra-articular injections of sodium hyaluronate and corticosteroid on temporo-mandibular joint pain and dysfunction. *O Oral Maxillofac Surg* 1987; 45 (11): 929-35.
6. Mathies B, Berger J, Siegfried C, Gurny R. Effect of Ostenil in Delaying Total Knee Replacement, 5th Symposium of the International Cartilage Repair Society. Gent, Belgium, May 26-29, 2004.
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 (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 936-44.
8. Petrella RJ, DiSilvestro MD. Intraarticular Hyaluronic Acid (Suplasyn) Injections for Small Joints: "The Golfer's Toe", *EULAR 2003, Annual European Congress of Rheumatology*, Lisbon, Portugal, June 18-21, 2003.
9. Recommendations for the Medical Management of Osteoarthritis of the Hip and Knee, American College of Rheumatology, *Arthritis and Rheumatism* 2000; 43: 1905-15.
10. 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 (2): 89-93.
11. 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: 113-22.
12. Talke, M. Intra-artikuläre Hyaluronsäure bei der Arthrose des Daumensattelgelenks. *Akt Rheumatol* 2002; 27: 101-6.
13. Vanore JV, Christensen JC, Kravitz SR et al. Diagnosis and Treatment of First Metatarso-phalangeal Joint Disorder. Section 1: Hallux Valgus, Clinical Practice Guideline First Metatarsophalangeal Joint Disorders Panel. *The Journal of Foot & Ankle Surgery* 2003; 42 (3): 112-23.
14. Vanore JV, Christensen JC, Kravitz SR et al. Diagnosis and Treatment of First Metatarso-phalangeal Joint Disorder. Section 2: Hallux Rigidus, Clinical Practice Guideline First Metatarsophalangeal Joint Disorders Panel. *The Journal of Foot & Ankle Surgery* 2003; 42 (3): 124-36.
15. Van Saase JL, van Romunde LK, 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: 271-80.

Address for correspondence:

Dr. med. Martin Talke
Klosterstr. 34-35
D - 13581 Berlin
Tel.: 0 30/3 31 16 60 or
01 72/8 77 51 75
Fax: 0 30/3 31 78 98
E-mail: talke@bvonet.de

Ein Beitrag zur konservativen Behandlung von Hallux rigidus und Hallux valgus

Martin Talke

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

Schlüsselwörter

Hallux valgus, Hallux rigidus, Hyaluronsäure, intraartikulär

Keywords

Hallux valgus, hallux rigidus, Hyaluronic acid, intra-articular

Zusammenfassung

Patienten, die über erhebliche Schmerzen und Bewegungseinschränkungen aufgrund von Veränderungen am Großzehengrundgelenk klagen, sind in einer orthopädischen Praxis recht häufig. Vor der chirurgischen Korrektur ursächlicher Fehlstellungen sollten alle Möglichkeiten einer konservativen Behandlung ausgeschöpft werden. In einer offenen prospektiven Studie an 22 Patienten mit einem Hallux rigidus bzw. Hallux valgus wurden deshalb die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer neuen Behandlungsoption, nämlich der Verabreichung von exogener Hyaluronsäure aus Fermentation (insgesamt drei Injektionen in wöchentlichen Abständen) in das Großzehengrundgelenk, untersucht. Im Behandlungsverlauf besserten sich die anhand mehrerer Bewertungsverfahren (Ruheschmerz, Schmerzen beim Stehen und Gehen) beurteilte Schmerzsymptomatik der Patienten und die daraus resultierenden Bewegungseinschränkungen in klinisch und statistisch signifikanter Weise. Besonders bemerkenswert ist eine die Behandlung überdauernde günstige Wirkung (carry-over-Effekt) dieses neuen Verfahrens: Die Befunde zwölf Wochen nach der letzten Injektion entsprachen weitgehend jenen, welche eine Woche nach der dritten Injektion erhoben worden waren. Insgesamt bewerteten Untersucher und Patienten den erzielten Behandlungserfolg in 85,7% der Fälle als positiv. Da sich die intraartikuläre Behandlung des Hallux valgus bzw. rigidus mit extraktiver Hyaluronsäure zudem als gut verträglich erwies, ergibt sich eine günstige Nutzen-Risiko-Einschätzung für diese neue Therapieoption.

Summary

Patients who complain of considerable pain and restricted movement due to changes in the metatarsal-phalangeal joint of the big toe are very common in an orthopaedic practice. Before surgical correction of the underlying malposition, all possibilities of conservative treatment should be exhausted. A study was therefore carried out in 22 patients with hallux rigidus or hallux valgus to investigate the efficacy and tolerability of a new treatment option, namely the administration of fermentation-produced exogenous hyaluronic acid into the metatarsal-phalangeal joint of the big toe (a total of three injections at weekly intervals). Several evaluation procedures (pain at rest, pain on standing and walking) showed that the patients' pain symptoms and the resulting restriction of movement improved in a clinically and statistically significant manner during the course of treatment. The beneficial carry-over effect of treatment using this new procedure is of particular note: findings twelve weeks after the last injection widely corresponded to those determined one week after the third injection. Overall, the investigators and patients evaluated treatment success as positive in 85.7% of cases. Since the intra-articular treatment of hallux valgus and rigidus with extracted hyaluronic acid was also shown to be well tolerated, the benefit/risk assessment of this new therapeutic option is very favourable.

A new option in the conservative management of hallux rigidus and valgus

arthritis + rheuma 2004; 24: 163–9

tenpanel des American College of Foot and Ankle Surgeons (Clinical Practice Guideline First Metatarsophalangeal Joint Disorders Panel) hat erst unlängst eine differenzierte Richtlinie für das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Erkrankungen des Großzehengrundgelenks veröffentlicht, in welcher Hallux valgus und Hallux rigidus vorrangig betrachtet werden (13, 14).

Der Hallux valgus wird beschrieben als eine klinisch sehr auffällige Abduktion und Valgusrotation der großen Zehe, mit einem hervortretenden Kopf des ersten Metatarsale. Lokale Irritation, etwa durch inadäquates Schuhwerk, kann eine schmerzhaftes Bursitis am Großzehengrundgelenk oder eine Nervenreizung des betreffenden dorsalen Hautnervs verursachen. Auch der Fußballen ist schmerzhaft. Die Beweglichkeit des MTP-Gelenks ist in typischer Weise eingeschränkt, der Vorfuß ist verbreitert. Gehen und Stehen bereiten Schmerzen. Das typische Zeichen des Hallux rigidus, einer osteoarthrotischen Erkrankung, ist die dorsale Spornbildung, welche durch knöcherne Proliferation und die Flexion am Großzehengrundgelenk entsteht. Es besteht eine zunehmende Einschränkung der Dorsalflexion bis hin zur Beugekontraktur. Als besonders schmerzhaft werden Zehenstand und Treppensteigen empfunden. Beide Erkrankungen sind, da der Abrollvorgang des Vorfußes eingeschränkt ist, auch von sportmedizinischer Relevanz: Sie behindern die Ausübung von Sportarten wie einerseits Tennis und andererseits das Golfspielen, weil hier längere Strecken zurückgelegt werden und viel mehr ältere Menschen dabei aktiv sind (golfer's toe).

Wie bei den Arthrosen anderer Gelenke kommen in der Behandlung des Groß-

Probleme mit der Funktion des Großzehengrundgelenks sind recht häufig. Bei einer Umfrage der Frankfurter Arthrose-Hilfe, an der mehr als 25 000 Patienten teilnahmen, gaben 18% der Befragten an, unter Beschwerden am Großzehen-

grundgelenk zu leiden (1). In einer epidemiologischen Studie an einer holländischen Population fand sich bei 38% der Frauen und 30% der Männer über 30 Jahre eine radiologisch nachweisbare Arthrose des Großzehengrundgelenks (15). Ein Exper-

zehengrundgelenks zunächst physikalische Maßnahmen und die medikamentöse Therapie zur Anwendung. In einem frühen Stadium des Hallux valgus hilft sich der Patient oft selbst durch den Wechsel des Schuhwerks, Einlagen, Eis und nichtverschreibungspflichtige nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR). Bei zunehmenden Beschwerden kommen dann von ärztlicher Seite die Patientenaufklärung, die Empfehlung von gegebenenfalls orthopädischem Schuhwerk, Hallux-Schienen oder Vorfußbandagen sowie die Verordnung von NSAR als konservative Maßnahmen in Frage; letztere insbesondere bei Auftreten starker Gelenkschmerzen oder einer schmerzhaften Bursitis. Intraartikuläre Kortikoid-Injektionen können im aktivierten entzündlichen Arthrostadium in Betracht gezogen werden.

Ist die konservative Behandlung nicht mehr hinreichend wirksam, kommen am Hallux-Stadium orientierte korrigierende chirurgische Eingriffe zum Tragen. Adäquate gelenkerhaltende oder gelenkversteifende Eingriffe helfen dem Patienten, wenn konservative Maßnahmen versagen.

In der Physiologie des Gelenks spielt die endogene Hyaluronsäure (HS), ein langkettiges Glykosaminoglykan, eine wesentliche Rolle. Sie hat im Gelenk zwei Syntheseorte: 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, der sie ihre typische Viskosität verleiht. HS wirkt hier wie ein Stoßdämpfer und als ein Molekularsieb, das die Diffusion von Metaboliten des Knorpelstoffwechsels durch den Gelenkspalt erlaubt, jedoch die freie Passage von Entzündungsmediatoren und -zellen unterbindet (2). Schließlich scheint HS die Schmerzrezeptoren der Synovialmembran vor Schmerzinduktoren zu schützen (3, 4).

Bei der Arthrose ist die endogene HS in der Synovialflüssigkeit qualitativ (durch Depolymerisation) und quantitativ reduziert. Diese Tatsache bildete das Rationale für eine Aufbesserung (Viskosupplementierung) der viskoelastischen Eigenschaften der Synovialflüssigkeit durch exogene Hyaluronsäure, welche durch Injektion in den Gelenkspalt des betroffenen Gelenks geschieht (2). Fachgesellschaften empfehlen die intraartikuläre Hyaluronsäurebehandlung der Kniegelenkarthrose, u. a. schon »bei Patienten, welche nicht hinreichend auf nichtpharmakologische Maßnahmen und/oder Paracetamol angesprochen haben...« (7). Während intraartikuläre HS bei der Behandlung von Arthrosen der großen Gelenke einen Evidence-based-medicine-Status erlangt hat (9), ist über die Behandlung der Arthrose kleinerer Synovialgelenke mit HS noch wenig bekannt. Publierte Daten betreffen vor allem die Behandlung des Temporomandibulargelenks (5, 10) und, neuerdings, des Daumensattelgelenks (12). Auf der Suche nach Alternativen für die intraartikuläre Verabreichung von Glukokortikoiden bei schmerzhaft entzündlichem Hallux valgus und rigidus fanden wir eine speziell für die intraartikuläre Behandlung kleinerer Gelenke entwickelte Form eines Hya-

luronsäureprodukts mit einem mittleren Molekulargewicht von 1,2 Mio. Dalton, dessen Nutzen für die Behandlung einer Arthrose des Großzehengrundgelenks untersucht werden sollte.

Patienten und Methoden

22 Patienten mit erheblichen Beschwerden aus einer Arthrose des Großzehengrundgelenks wurden in eine Studie an einem Zentrum aufgenommen. Vorausgesetzt wurden ein radiologischer Befund der Stadien I bis III nach Kellgren (Tab. 1), eine zu Studienbeginn seit drei Monaten andauernde Schmerzsymptomatik, eine Schmerzintensität von mindestens 40 mm auf einer visuellen Analogskala (VAS) zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Untersuchung, ein guter Allgemeinzustand des Patienten und seine Zustimmung zur Teilnahme an der Studie. Bei Patienten mit Hallux valgus wurde zusätzlich ein Hallux-valgus-Winkel von $\leq 45^\circ$ und ein Intermetatarsalwinkel von $\geq 20^\circ$ Winkelgraden als Aufnahmekriterium vorausgesetzt. Von der Teilnahme ausgeschlossen wurden Patienten mit einer nicht-arthrotischen Gelenkerkrankung oder einem akuten Gelenkerguss am zu behandelnden Gelenk und solche mit schweren systemischen Erkrankungen. Ausgeschlossen wurden ferner Patienten, bei denen das Prüfprodukt oder eine intraartikuläre Behandlung kontraindiziert waren, Patienten, die an einer anderen klinischen Studie teilnahmen oder während der letzten drei Monate mit Glukokortikoiden bzw. während der letzten sechs Monate mit intraartikulärer HS behandelt worden waren oder sich einem Eingriff am betroffenen Vorfuß unterzogen hatten.

Die intra-artikuläre Anwendung anderer HS-Produkte oder von Glukokortikoiden war für die gesamte Beobachtungsdauer 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.

Tab. 1 Röntgenbefunde nach Kellgren

Grad	Beschreibung	n Patienten mit diesem Grad
0	ohne Befund	0
I	beginnende Gelenkspaltverschmälerung	5
II	deutliche Gelenkspaltverschmälerung und Osteophyten	13
III	Gelenkspalt fast aufgehoben und massive Osteophyten	4
IV	Gelenkspalt aufgehoben	0

bzw. nicht zur nächsten Untersuchung erscheinen sollte.

Die Patienten wurden behandelt mit OSTENIL® mini Fertigspritzen der Firma TRB Chemedica AG, Haar (Zusammensetzung: 1 ml isotonische Lösung enthält 10 mg Hyaluronsäure, Natriumsalz aus Fermentation sowie Natriumchlorid, Natriummonohydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat und Wasser für Injektionszwecke). Das mittlere Molekulargewicht dieser HS liegt bei 1,2 Mio. Dalton. Die Fertigspritzen sind in einen Sterilbeutel eingesiegelt und terminal autoklaviert. Für die intraartikuläre Injektion wurde eine Kanüle der Größe 27 Gauge (Gr. 20, 0,4 × 20 mm, grau) auf den Luer-Lok-Konus der Fertigspritze aufgesetzt und in die Kapsel des Großzehengrundgelenks geführt. Die HS-Lösung wurde langsam in den Gelenkraum injiziert. Der für die Injektion erforderliche Druck gibt hierbei Aufschluss darüber, ob die Kanülenspitze noch im verdickten Kapselgewebe oder bereits intraartikulär liegt. Eine gleichzeitige Behandlung mit Lokalanästhetika fand nicht statt. Die Patienten bekamen insgesamt drei HS-Injektionen in wöchentlichen Abständen verabreicht.

Zu folgenden Zeitpunkten wurden die Patientenbefunde nach eingehender Untersuchung 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
- 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).

Der Verlauf der globalen Schmerzsymptomatik wurde mittels einer visuellen Analogskala (VAS Schmerz nach Huskisson) sowie anhand einer Fünf-Punkte-Ordinalskala verfolgt. Bei der 100-mm VAS stehen 0 mm für »keine Schmerzen« und 100 mm für »unerträgliche Schmer-

Tab. 2 Untersuchungs- und Behandlungsschema

	Zeitpunkt	Behandlung	Untersuchungen
Visite 1 (V1)		1. Injektion	Befund vor Behandlung, Ein- und Ausschlusskriterien, Verträglichkeit
Visite 2 (V2)	1 Woche nach Visite 1	2. Injektion	Wirksamkeit und Verträglichkeit
Visite 3 (V3)	1 Woche nach Visite 2	3. Injektion	Wirksamkeit und Verträglichkeit
Visite 4 (V4)	1 Woche nach letzter Injektion		Wirksamkeit und Verträglichkeit
Visite 5 (V5)	12 Wochen nach letzter Injektion		Wirksamkeit und Verträglichkeit, globale Therapiebewertung

Tab. 3 Demografische Patientendaten

Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	Geschlecht
61,4 ± 10,1	165,0 ± 6,3	71,3 ± 11,5	20 w, 2 m

zen«. Der Patient zeichnet auf dieser Skala den Grad der Schmerzintensität im betroffenen Gelenk an. Die Einschätzung der Schmerzintensität 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. Zusätzlich wurden die Auswirkungen der Behandlung auf spezifische Schmerzzustände wie Ruheschmerzen, Schmerzen bei Plantarflexion und Schmerzen bei Belastung (beim Gehen und Stehen) untersucht.

Neben den Schmerzen bewertete der Untersucher eine Vielzahl weiterer Parameter aus den Bereichen der visuellen Gelenksinspektion, Gelenkpalpation, -funktion und -beweglichkeit. Dazu gehörten unter anderem die Beurteilung einer eventuellen Schwellung und Überwärmung des Gelenks, von Berührungs- und Druckschmerz, Krepitation bei Palpation des passiv bewegten Gelenks, Abrollfähigkeit und Stand auf dem Vorfuß sowie Gelenkbeweglichkeit in Winkelgraden bei passiver Dorsalextension/Plantarflexion und der Gehfähigkeit. Eine globale Therapiebewertung durch Arzt und Patient erfolgte bei der Abschlussvisite.

Zur Sicherheitsbewertung des Prüfprodukts wurden mögliche lokale Reaktionen wie Schmerzen, Rötung und Schwellung durch Arzt und Patient anhand einer Fünf-

Punkte-Skala (keine, leichte, mäßige, starke, unerträglich starke Unverträglichkeitserscheinungen) beurteilt.

Statistische Auswertung

Für alle statistischen Analysen wurden Tests zum Innergruppen-Vergleich eingesetzt. Die Auswertung der binären (ja/nein-)Daten erfolgte anhand des McNemar-Tests. Für die in Kategorien vorliegenden Daten kam der GKS-Symmetrietest für Kontingenztafeln von Stuart-Maxwell zur Anwendung. Alle weiteren Daten (u. a. VAS) wurden mittels des Wilcoxon (-Pratt)-Tests analysiert.

Ergebnisse

22 Patienten (11 Patienten mit Hallux valgus und 11 Patienten mit Hallux rigidus) wurden in die Studie aufgenommen. Tabelle 3 zeigt die demographischen Daten und Tabelle 1 die radiologischen Befunde am Großzehengrundgelenk aller Patienten. Einer der Hallux-valgus-Patienten schied aufgrund mangelnder Compliance nach Visite 1 aus der Untersuchung aus, so dass die vollständigen Daten von insgesamt 21 Patienten ausgewertet werden konnten.

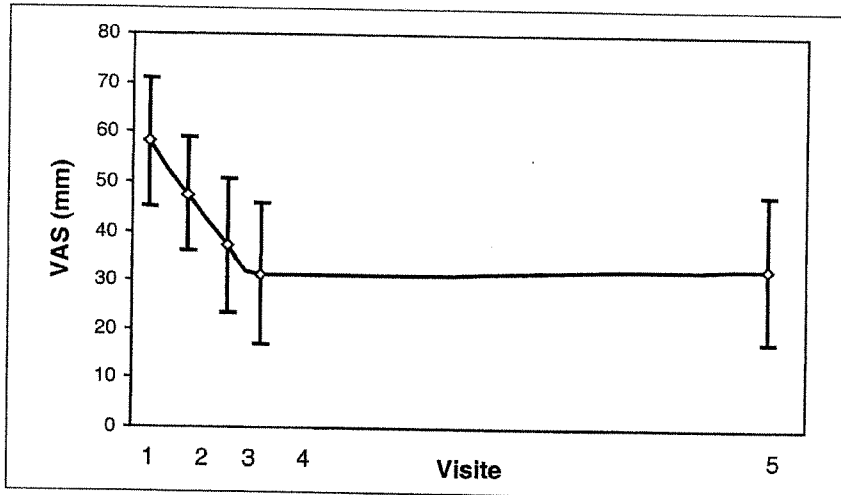


Abb. 1 Abnahme der Schmerzen (mm VAS) im Studienverlauf (Mittelwerte aus allen Patientendaten $\pm$ Standardabweichung); Visite 5 fand nach 12 Wochen statt

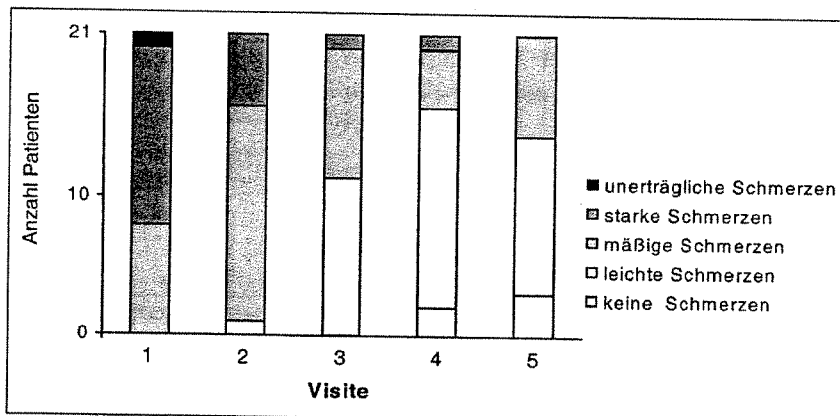


Abb. 2 Abnahme der Schmerzen (Ordinalskala) im Studienverlauf

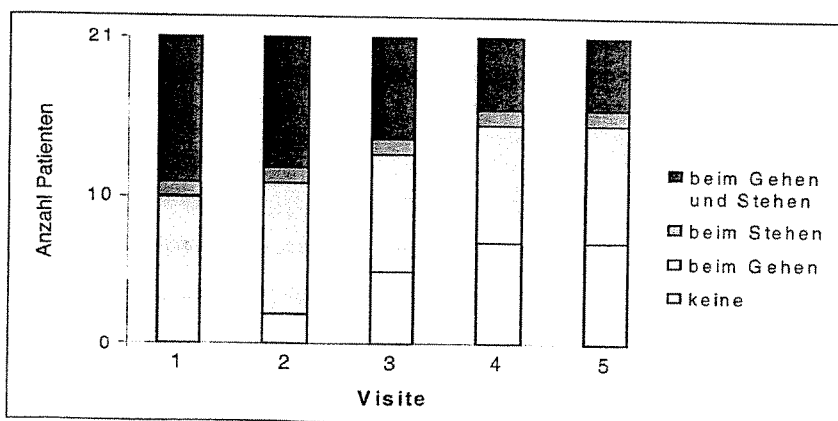


Abb. 3 Abnahme belastungsbedingter Schmerzen im Studienverlauf

Die deskriptive Auswertung der Daten zeigte eine leichte bis deutliche Verbesserung in nahezu allen untersuchten Parametern. Besonders günstig wirkte sich die intraartikuläre Injektion der Hyaluronsäure auf die Schmerzsymptomatik sowie die funktionellen Einschränkungen beim Gehen und Stehen aus. Bei einer stratifizierenden Auswertung waren die Ergebnisse der Patienten mit Hallux valgus soweit mit denen der Patienten mit Hallux rigidus vergleichbar, dass die Daten beider Gruppen gemeinsam dargestellt werden können.

Zu Behandlungsbeginn (V1) litten die Patienten unter erheblichen Schmerzen im Großzehengrundgelenk, wie der Wert von $58,0 \pm 13,3$ mm VAS zeigt (Abb. 1). Bereits die erste HS-Injektion bewirkte einen signifikanten Rückgang der Schmerzen auf $47,5 \pm 11,4$ mm (V2) ($p < 0,0001$). Bis zur Untersuchung eine Woche nach der letzten Injektion (V4) nahmen die Schmerzen kontinuierlich um insgesamt 45,7% auf $31,2 \pm 14,4$ mm ab. Neben dieser »Sofortwirkung« ist ein den Behandlungszeitraum überdauernder »carry-over-Effekt« der HS-Behandlung erkennbar: Drei Monate nach der letzten HS-Injektion (V5) war die erzielte Schmerzreduktion im Vergleich zu Visite 4 nahezu unverändert erhalten. Im Vergleich zum Ausgangswert erlangte der mit der visuellen Analogskala gemessene Rückgang der Schmerzen zu allen Zeitpunkten (V2-V5) Signifikanz ($p < 0,0001$). Dabei ließ sich zwischen der Abnahme der Schmerzintensität und dem Arthrosegrad (nach Kellgren) keine eindeutige Korrelation herstellen.

Auch bei der durch Arzt und Patient vorgenommenen Bewertung der Schmerzintensität auf Ordinalskalenniveau zeigte sich eine signifikante Besserung der Symptomatik bereits nach der ersten Injektion (V2 zu V1, $p = 0,0013$) (Abb. 2). Vor Behandlungsbeginn (V1) beurteilten 13 der 21 Patienten (61,9%) ihre Schmerzen als schwer oder unerträglich. Bei Visite 2 klagten nur noch fünf Patienten (23,8%) über schwerwiegende Probleme. Im weiteren Verlauf der Behandlung ging die Schmerzsymptomatik soweit zurück, dass eine Woche nach der letzten Injektion (V4) lediglich ein Patient (4,8%) schwere Schmerzen angab, während 14 Patienten

nur noch leichte und zwei Patienten keinerlei Schmerzen hatten. Diese positiven Ergebnisse persistierten für drei Monate nach Behandlungsende, was wiederum für einen »carry-over-Effekt« der HS-Injektionen spricht. Die Besserung der Symptomatik im Vergleich zur ersten Visite war zu allen Zeitpunkten ab Visite 3 signifikant ($p < 0,0001$).

Zu Studienbeginn litten alle Patienten beim Gehen und/oder Stehen unter erheblichen Schmerzen (Abb. 3). Im Behandlungsverlauf nahmen die bewegungs- und belastungsbedingten Schmerzen beständig ab: Ein Drittel der Patienten war bei Visite 4 sogar schmerzfrei (V4 zu V1, $p = 0,0014$). Dieser Effekt hielt bis zur Nachuntersuchung an Visite 5 an ($p = 0,0014$). Zwölf Patienten berichteten vor Behandlungsbeginn über Ruheschmerzen (Abb. 4). Durch die HS-Injektionen waren nur noch zehn Patienten an Visite 2 von Ruheschmerzen betroffen, an V3 acht Patienten, an V4 sechs Patienten und drei Monate nach Behandlungsende klagten lediglich noch drei Patienten über Ruheschmerzen (V5 zu V1, $p = 0,002$).

Im Bereich der Gelenkbeweglichkeit fiel der Amplitudengewinn bei der passiven Dorsalextension/Plantarflexion auf. Die Beweglichkeit des Großzehengrundgelenks verbesserte sich von $48,3 \pm 23,0$ (V1) auf $59,1 \pm 24,1$ (V4, $p = 0,0002$) und schließlich auf $60,7 \pm 22,1$ (V5, $p = 0,0002$) Winkelgrade. Der Gewinn an Abrollfähigkeit und die Abnahme der Schmerzen bei Belastung förderte offensichtlich die Gehfähigkeit der Patienten im Studienverlauf (Abb. 5). Vor der Injektionsserie gaben acht der 21 Patienten (38,1%) an, in ihrer Gehfähigkeit deutlich eingeschränkt zu sein. Drei dieser Patienten zeigten nach der ersten HS-Injektion nur noch eine leichte Einschränkung, und nach Behandlungsende wies keiner der Patient mehr als eine leichte Einschränkung der Gehfähigkeit auf (V4 zu V1, $p = 0,0016$). Dieses Ergebnis blieb für zwölf Wochen nach Behandlungsende erhalten.

Insgesamt beurteilten sowohl die Patienten als auch der Untersucher die Behandlung des Hallux valgus/rigidus mit einer Serie von drei HS-Injektionen übereinstimmend als sehr positiv. Wie bei nahe-

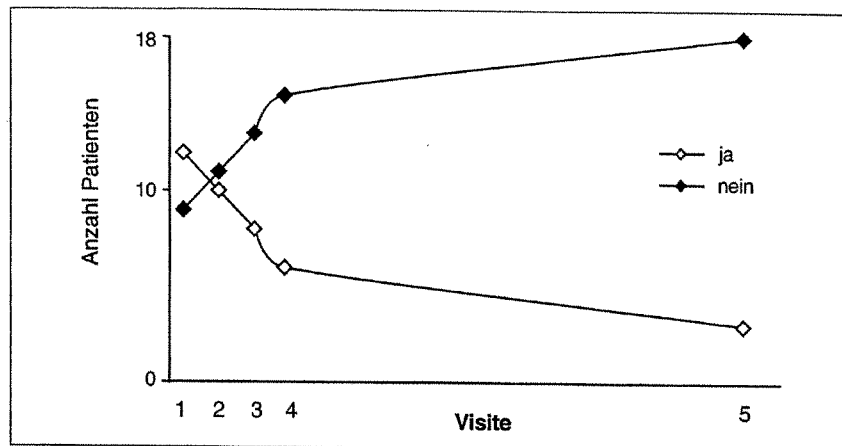


Abb. 4 Abnahme der Ruheschmerzen im Studienverlauf

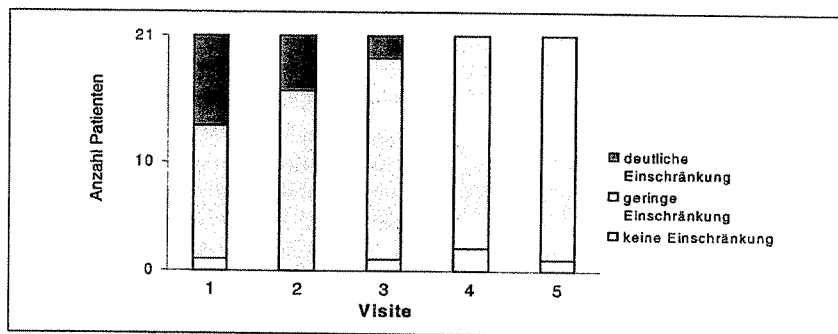


Abb. 5 Besserung der Gehfähigkeit im Studienverlauf

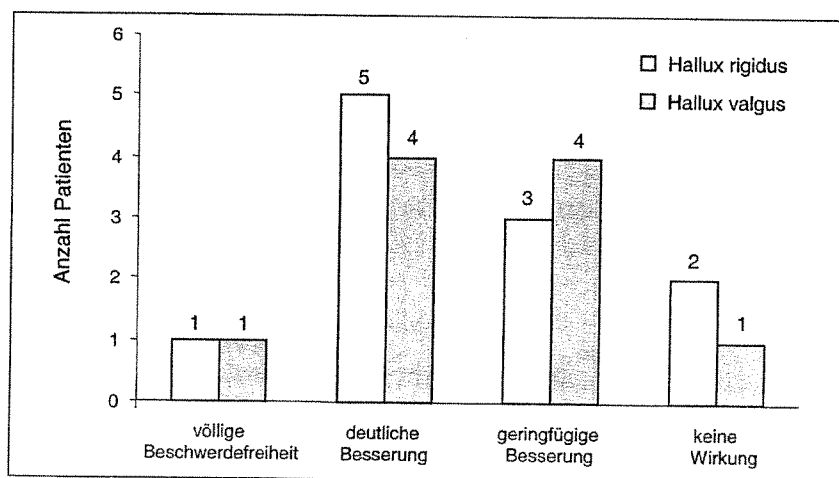


Abb. 6 Globale Therapiebewertung durch Patienten und behandelnden Arzt zwölf Wochen nach der letzten Hyaluronsäure-Injektion. Arzt- und Patienten-Urteil sind identisch

zu allen anderen Parametern, fanden sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Patienten mit einem Hallux valgus oder einem Hallux rigidus (Abb. 6). Bei Studienende (V5) gaben 18 Patienten (85,7%) eine Besserung der ursprünglichen Beschwerden an. Bei neun Patienten wurde die Besserung als deutlich eingestuft und in zwei Fällen sogar völlige Beschwerdefreiheit erlangt. Bei drei Patienten (14,3%) konnte keine Besserung erzielt werden; jedoch kam es in keinem Fall zu einer Verschlechterung des Ausgangsbefunds.

Die HS-Injektionen wurden gut vertragen: Es fanden sich, außer einem fallweise auftretenden passageren Spannungsgefühl im behandelten Gelenk, keinerlei lokale oder systemische Begleitwirkungen.

Diskussion

Die vorgestellte explorative prospektive Studie sollte Hinweise auf einen möglichen Nutzen der Behandlung des Hallux rigidus bzw. valgus mit drei HS-Injektionen geben; sie basierte auf der Annahme, dass – wie bei der Osteoarthritis großer Gelenke – mit intraartikulärer HS, trotz ihrer relativ kurzen Halbwertszeit, eine Aufbesserung der Synovialflüssigkeit und eine längere Zeit anhaltende Besserung der Beschwerden erreichbar sei. In der Tat wurde erst kürzlich gezeigt, dass fünf intraartikuläre Injektionen von fermentativer Hyaluronsäure mit einem mittleren Molekulargewicht von 1,2 Mio. Dalton in das Kniegelenk von Patienten, welche die Kriterien für eine Knie-Totalendoprothese erfüllten, eine zwölf Wochen und länger anhaltende Verbesserung visköser und elastischer Eigenschaften der Synovialflüssigkeit bewirkte, die parallel von einem bedeutenden Rückgang arthrotisch bedingter Beschwerden begleitet wurde (6).

Es ist inzwischen unbestritten (6, 9), dass ein besonderer Nutzen schon einiger weniger intraartikulärer Verabreichungen von HS in deren mittelüberdauernder Wirkung liegt, welche wir auch in dieser Studie fanden. Der Mechanismus dieses carry-over-Effekts ist noch nicht hinreichend bekannt,

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 ein bis zwei Millionen Dalton (wie in dieser Studie) die Produktion endogener Hyaluronsäure am intensivsten fördern (11). Des Weiteren gilt als erwiesen, dass eine adäquate Be- und Entlastung des Gelenks unerlässlich ist für den Knorpel-Metabolismus und die Produktion endogener Hyaluronsäure im Gelenk.

Die im Verlauf der vorliegenden Studie mit intraartikulärer Hyaluronsäure erzielte Besserung der Arthrose-Symptome trug, obschon nicht bei allen Patienten eine absolute Schmerzfreiheit erreicht werden konnte, in einer klinisch bedeutsamen Weise zur besseren Befindlichkeit und zur Leistungsfähigkeit der Patienten bei. Es ist bemerkenswert, dass bereits mit drei HS-Injektionen (HS mit 1,2 Mio. Dalton) ein drei Monate anhaltender carry-over-Effekt erzielt werden konnte. Eine offene Studie, in welcher Patienten mit einem ihre sportliche Aktivitäten behindernden Hallux rigidus („golfer's toe“) insgesamt acht Injektionen von 0,5 ml einer 1%igen HS-Lösung in das MTP-Gelenk erhielten, erbrachte ebenfalls eine langfristige Besserung der geklagten Beschwerden (8). Neun und sechzehn Wochen nach Behandlungsbeginn waren die Schmerzen (VAS: zu Beginn $41,2 \pm 3,1$ mm; eine Woche nach Behandlung $30,4 \pm 2,9$ mm) deutlich zurückgegangen und die Patientenzufriedenheit erreichte mit $4,51 \pm 0,3$ nahezu den höchsten Scorewert von fünf Punkten. 28 bis 76 Wochen nach der ersten Injektionsserie kehrten die Patienten wegen wachsender Beschwerden zu einer weiteren HS-Behandlung zurück. Wohl durch die Sportart bedingt waren alle 47 in diese Studie aufgenommenen Patienten männlichen Geschlechts.

Bei einem Vergleich der Studien fällt auf, dass schon mit drei HS-Injektionen eine ausgeprägte Schmerzlinderung zu erzielen ist (von anfänglich $58,1 \pm 13,0$ auf $31,2 \pm 14,4$ mm VAS nach Behandlungs-ende) bei einer Klientel, die neben Patienten mit Hallux rigidus auch solche mit Hal-

lux valgus einschloss. Während bei der Vergleichsstudie das Prüfprodukt mittels einer 25-Gauge-Kanüle unter leichtem Zug auf das abgewinkelte MTP-Gelenk in dieses injiziert wurde, wendeten wir zur Vermeidung injektionsbedingter Probleme ein differenziertes Vorgehen an. Die intraartikuläre Injektion von HS erfolgte ohne Lokalanästhetika durch eine Kanüle von 27 Gauge (Gr. 20, $0,4 \times 20$ mm, grau). Beim Hallux rigidus stellt sich der Gelenkspalt radiologisch häufig als aufgehoben bzw. zerstört dar, so dass er für eine Injektionskanüle orthograd nicht zugänglich ist. Deshalb wurde die HS von proximal oder distal tangential an der Fibularseite des MTP-Gelenks unter die Kapsel injiziert. Dagegen ist die Kanüle beim arthrotischen Hallux valgus relativ leicht und schmerzarm senkrecht an der Konkavseite in den Gelenkraum des MTP-Gelenks einbringbar. Der Widerstand der angespannten Kapsel ist für den Behandler gelegentlich gummiartig spürbar.

Bei der Anwendung intraartikulärer HS sind ansonsten lediglich die allgemeinen Kontraindikationen und Risiken einer intraartikulären 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 Beschwerden aus einem Hallux rigidus bzw. valgus mit intraartikulärer HS. Die in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von intraartikulärer HS sollten in weiteren klinischen Studien an einem größeren Patientengut und mit einer längeren Nachbeobachtungsphase überprüft werden.

Literatur

1. Arthrose-Info. Ergebnisse Mitgliederbefragung 2000. Offizielles Organ der Deutschen Arthrose-Hilfe e.V. 2000; 49, 1: 16.
2. Balazs EA, Denlinger JC. Viscosupplementation: A New Concept in the Treatment of Osteoarthritis. J Rheumatol 1993; 20 (39): 3-9.
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 (11): 817-22.
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. *O Oral Maxillofac Surg* 1987; 45 (11): 929-35.
 6. Mathies B, Berger J, Siegfried C, Gurny R. Effect of Ostenil in Delaying Total Knee Replacement. 5th Symposium of the International Cartilage Repair Society. Gent, Belgium, May 26-29, 2004.
 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 (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 936-44.
 8. Petrella RJ, DiSilvestro MD. Intraarticular Hyaluronic Acid (Suplasyn) Injections for Small Joints: »The Golfer's Toe«. EULAR 2003, Annual European Congress of Rheumatology, Lisbon, Portugal, June 18-21, 2003.
 9. Recommendations for the Medical Management of Osteoarthritis of the Hip and Knee, American College of Rheumatology. *Arthritis and Rheumatism* 2000; 43: 1905-15.
 10. 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 (2): 89-93.
 11. 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: 113-22.
 12. Talke, M. Intra-artikuläre Hyaluronsäure bei der Arthrose des Daumensattelgelenks. *Akt Rheumatol* 2002; 27: 101-6.
 13. Vanore JV, Christensen JC, Kravitz SR et al. Diagnosis and Treatment of First Metatarsophalangeal Joint Disorder. Section 1: Hallux Valgus, Clinical Practice Guideline First Metatarsophalangeal Joint Disorders Panel. *The Journal of Foot & Ankle Surgery* 2003; 42 (3): 112-23.
 14. Vanore JV, Christensen JC, Kravitz SR et al. Diagnosis and Treatment of First Metatarsophalangeal Joint Disorder. Section 2: Hallux Rigidus, Clinical Practice Guideline First Metatarsophalangeal Joint Disorders Panel. *The Journal of Foot & Ankle Surgery* 2003; 42 (3): 124-36.
 15. Van Saase JL, van Romunde LK, 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: 271-80.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Martin Talke
Klosterstr. 34-35
D - 13581 Berlin
Tel.: 0 30/3 31 16 60 oder
01 72/8 77 51 75
Fax: 0 30/3 31 78 98
E-Mail: talke@tvo-net.de