



M. Talke, K. Naserke

## Intraartikuläre Hyaluronsäure bei der Arthrose kleiner Gelenke

### Intra-articular Hyaluronic Acid in Osteoarthritis of Small Joints

#### Summary

*Medical societies recommend intra-articular hyaluronic acid (HA) for the treatment of osteoarthritis of the knee, based on evidence from various clinical studies of the usefulness of the compound in this indication. However less data are available on the treatment of osteoarthritis of smaller joints with HA. Our studies, conducted in 41 patients with problems due to degenerative processes in the carpometacarpal (CMC) joint of the thumb and in the first metatarsophalangeal (MTP) joint of the hallux, show a marked and sustained effect on pain resulting in an improvement in daily life activities and in the quality of life. Sum scores of the general efficacy parameters (such as reduction in pain during the studies and global clinical impression by patients at the end of the studies) as well as specific parameters (like grip strength or load bearing on the MTP joint) provide evidence of a favourable acute effect of intra-articular HA and of a carry-over effect lasting for at least three months following the treatment period. In addition, HA showed a very good safety profile. These favourable study results were obtained using adequate injection techniques which are presented in this paper.*

**Key words:** hallux rigidus – hallux valgus – carpometacarpal joint – osteoarthritis – intra-articular hyaluronic acid

#### Zusammenfassung

Intraartikuläre Hyaluronsäure (HS) wird von den Fachgesellschaften zur Behandlung der Gonarthrose empfohlen, da zahlreiche klinische Studien den Nutzen der Substanz in diesem Anwendungsbereich belegen. Die Behandlung kleiner Gelenke mit HS ist dagegen weniger umfassend dokumentiert. Eigene Untersuchungen an Patienten mit degenerativ bedingten Beschwerden am Daumensattelgelenk und am Großzehengrundgelenk belegen, dass intraartikuläre HS auch bei diesen insgesamt 41 Patienten eine deutliche und nachhaltige Besserung der Schmerzsymptomatik bewirkt, was sich in einem verbesserten Aktionsradius und in wiedergewonnener Lebensqualität niederschlägt. Anhand von Summenscores für auf diese Klientel allgemein anwendbare Wirksamkeitsparameter (Schmerzlinderung im Studienverlauf und globale Wirksamkeitsbeurteilung durch den Patienten am Studienende) sowie der Darstellung spezifischer Parameter (wie Griffstärke der Hand oder Belastbarkeit des Großzehengrundgelenks) werden die günstigen Akutwirkungen

#### Einleitung

Aufbau und Funktion des Daumens verleihen der menschlichen Hand besondere Fähigkeiten. Zwei sattelartige Gelenkflächen und ein verhältnismäßig lockerer Kapsel-Bandapparat machen das Karpometakarpalgelenk zu einem funktionellen Kugelgelenk, das wegen der Belastung des Daumens eine Prädilektionsstelle für die Ausbildung einer Arthrose wird. Beträchtliche Schmerzen und Funktionseinbußen behindern selbst einfache Alltagstätigkeiten oder machen diese völlig unmöglich. Die Arthrose des Daumensattelgelenks ist jenseits des fünfzigsten Lebensjahres recht häufig (1, 2, 3).

Probleme mit der Funktion des Großzehengrundgelenks treten ebenfalls verhältnismäßig oft auf (1, 2). Ein Expertenpanel des American College of Foot and Ankle Surgeons (Clinical Practice Guideline First Metatarsophalangeal Joint Disorders Panel) hat 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 (4, 5). Beide Erkrankungen sind, da der Abrollvorgang des Vorfußes erheblich eingeschränkt ist, auch von sportmedizinischer Relevanz: Sie behindern die Ausübung von Sportarten wie Tennis und, da hier bis heute mehr ältere Menschen aktiv sind, insbesondere das Golfspielen („golfer's toe“).

Wie bei den Arthrosen großer Gelenke kommen bei der Behandlung der Arthrosen kleiner Gelenke physikalische Maßnahmen und medikamentöse Therapien in Frage, diese etwa in Form lokaler Wärmereiz-

*intraartikulärer HS und ihre mittelüberdauernde Wirkung drei Monate nach Behandlungsende dargestellt. Die HS erwies sich zudem als ausgezeichnet verträglich. Die Ergebnisse dieser Studie wurden nicht zuletzt anhand adäquater Injektionstechniken erzielt, weshalb diese eingehend beschrieben werden.*

**Schlüsselwörter:** Hallux rigidus – Hallux valgus – Daumensattelgelenk – Arthrose – intraartikuläre Hyaluronsäure

therapie oder oraler Analgetika und nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR). Nach der Marktrücknahme der so genannten Chondroprotektiva blieben für lange Zeit die Glukokortikoide die letzte rational begründbare Option für eine intraartikuläre Behandlung der aktivierten Arthrose.

In der Physiologie des Gelenks spielt die endogene Hyaluronsäure (HS) eine dominierende Rolle: Sie wird in den Chondrozyten des Gelenkknorpels und den Synoviozyten der Gelenkinnenhaut synthetisiert. Im Gelenkknorpel trägt sie zur Wasserbindungskapazität und Elastizität des Knorpelgewebes bei, zudem schützt sie die Oberfläche des hyalinen Knorpels. HS verleiht des Weiteren der Gelenkschmiere ihre typische Viskosität. HS wirkt hier wie ein Stoßdämpfer und wie ein Molekularsieb, welches die Diffusion von Metaboliten des Knorpelstoffwechsels durch den Gelenkspalt erlaubt, jedoch die freie Passage von Entzündungsmediatoren und -zellen unterbindet (6). Schließlich scheint HS die Schmerzrezeptoren der Synovialmembran gegen Schmerzinduktoren abzuschirmen (7, 8).

Bei der Arthrose ist die endogene HS qualitativ (durch Depolymerisation) und quantitativ reduziert. Diese Tatsache bildete das Rationale für

eine Aufbesserung (Viskosupplementation) der endogenen durch exogene Hyaluronsäure, welche durch Injektion in den Gelenkspalt des betroffenen Gelenks erreicht wird (6). Fachgesellschaften empfehlen die intraartikuläre Hyaluronsäurebehandlung der Kniegelenkarthrose (9, 10), u. a. schon „bei Patienten, welche nicht hinreichend auf nichtpharmakologische Maßnahmen und/oder Paracetamol angesprochen haben ...“ (9). Während intraartikuläre 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. Publizierte Daten betreffen vor allem die Behandlung des Temporomandibulargelenks (11, 12) und der Facettengelenke der Lendenwirbelsäule (13). Auf der Suche nach Alternativen für intraartikuläre Glukokortikoide fanden wir eine speziell für die intraartikuläre Behandlung kleiner Gelenke entwickelte Form eines Hyaluronsäureproduktes (Ostenil mini, TRB Chemedica AG, Haar), dessen Nutzen für die Behandlung einer Arthrose des Daumensattelgelenks und des Großzehengrundgelenks explorativ untersucht wurde (14, 15).

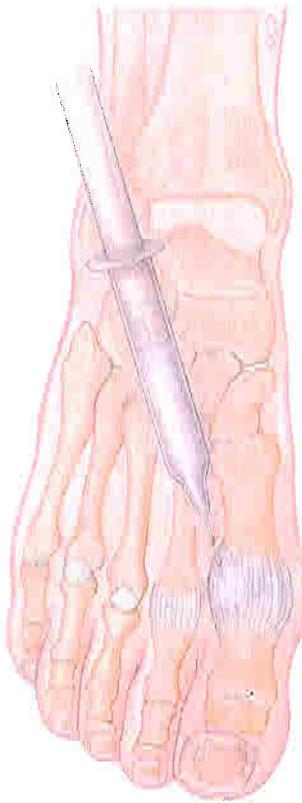
## Patienten und Methoden

### Allgemeine Vorgaben und Wirksamkeitsparameter

In eine offene prospektive Studie an einem Zentrum wurden 22 Patienten mit Beschwerden aus einer Arthrose des Daumensattelgelenks aufgenommen. In einer weiteren offenen prospektiven Studie wurden 22 Patienten mit Hallux valgus und Hallux rigidus untersucht. Vorausgesetzt wurden jeweils ein radiologischer Befund der Stadien I bis III nach *Kellgren*, eine zu Studienbeginn seit drei Monaten andauernde Schmerzsymptomatik, eine Schmerzintensität von mindestens 40 mm auf einer Visuellen Analogskala zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie, ein guter Allgemeinzustand 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 intraartikuläre Behandlung kontraindiziert waren, welche an einer anderen klinischen Studie teilnahmen oder in den letzten sechs Monaten mit HS oder Glukokortikoiden behandelt worden waren. Die intraartikuläre Anwendung anderer HS-Produkte oder von Glukokortikoiden war zudem für die 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.

**Tab. I: Untersuchungen/Behandlung im Zeitverlauf.**

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



**Abb. 1:** Tangentialer intrakapsulärer (intraartikulärer) Zugang.

Die Patienten wurden behandelt mit Ostenil mini, Fertigspritzen zu 10 mg/1,0 ml der Firma TRB Chemedica AG, Haar. Ostenil mini enthält 10 mg Hyaluronsäure, Natriumsalz aus Fermentation. Das mittlere Molekulargewicht dieser HS liegt bei 1,2 Mio Dalton. Die Fertigspritzen sind in einen Sterilbeutel eingesiegelt und terminal autoklaviert.

Die Patienten sollten in wöchentlichen Abständen bis zu drei Injektionen des Prüfproduktes in das betroffene Gelenk erhalten.

Der Verlauf der Schmerzsymptomatik wurde mittels einer Visuellen Analogskala (VAS Schmerz nach Huskisson) und anhand einer Fünf-Punkte-Ordinalskala verfolgt. 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

**Abb. 2:** Daumensattelgelenk, Zugang von dorso-radial proximal.



**Abb. 3:** Daumensattelgelenk, Zugang von dorso-radial distal.



**Abb. 4:** Daumensattelgelenk, orthograder Zugang.



(keine, leichte, mäßige, starke, unerträgliche Unverträglichkeit) beurteilt.

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 (V2) = 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. I).

#### Gelenkspezifische Untersuchungen

Im Falle des Daumensattelgelenks wurden vom Untersucher zusätzlich 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 radialem und palmarer Abduktion und Adduktion und die Kraftentfaltung beim Spitzgriff und beim Schlüsselgriff (mit einem Mannerfelt-Ulrich-Intrinsicmeter SN 600 der Fa. Ulrich, Ulm).



**Abb. 5:** Großzehengrundgelenk, tangentialer Zugang.



**Abb. 6:** Großzehengrundgelenk, orthograder Zugang beim Hallux valgus.

Bei der Befunderhebung des Großzehengrundgelenks wurden die Parameter Ruheschmerzen, Schmerzen bei Plantarflexion und Schmerzen bei Belastung (beim Gehen und Stehen) untersucht. Daneben wurde eine Vielzahl weiterer Parameter aus den Bereichen visuelle Gelenkinspektion, Gelenkpalpation, -funktion und -beweglichkeit vom Untersucher bewertet. Dazu zählten unter anderem die Beurteilung einer eventuellen Schwellung und Überwärmung des Gelenks, 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 die Gehfähigkeit.

### Injektionstechniken

Empfehlungen der Fachgesellschaften beschreiben das korrekte Vorgehen bei intraartikulären Injektio-

nen. Daraus seien hier auszugsweise die wesentlichen allgemeinen Kontraindikationen erwähnt (Hautschäden und Hauterkrankungen in der Umgebung der Injektionsstelle) und die strikte Beachtung der Asepsis bzw. der Desinfektion der Injektionsstelle im Sprüh- oder Wischverfahren (16). Bei adäquatem Vorgehen ist das Risiko einer Gelenkinfektion durch intraartikuläre Hyaluronsäure gering, zumal die Substanz keine immunsuppressiven Eigenschaften hat. Der Erfolg einer intraartikulären Injektion beruht nicht zwangsläufig auf der Einbringung der Kanülen spitze in den Gelenkspalt, was sich in vielen Fällen wegen des Gelenkspaltverschleißes schwerlich erzielen lässt. Es reicht stattdessen aus, die Kanülen spitze durch die Gelenkkapsel in den Gelenkraum zu führen: Dorthin verbrachte Flüssigkeit kann sich dann gleichmäßig im gesamten Gelenkraum, einschließlich des Gelenkspalts, verteilen (Abb. 1).

**Tab. II:** Demographische Patientendaten.

Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Geschlecht
64,3 ± 8,7	166,0 ± 6,0	73,0 ± 10,7	35 w, 6 m

**Tab. III:** Röntgenbefund nach Kellgren.

Grad	Beschreibung	Anzahl Patienten mit diesem Grad
0	ohne Befund	0
I	beginnende Gelenkspaltverschmälerung	8
II	deutliche Gelenkspaltverschmälerung und Osteophyten	20
III	Gelenkspalt fast aufgehoben und massive Osteophyten	13
IV	Gelenkspalt aufgehoben	0

Für die Injektion in das Daumensattelgelenk wurde eine Kanüle der Größe 27 Gauge (Gr. 20, 0,4 x 20 mm, grau) auf den Luer-Lok-Konus der HS-Fertigspritze aufgesetzt und die Kanülen spitze von dorsoradial proximal (Abb. 2) oder distal (Abb. 3) unter einem Winkel von 45 Grad durch die Tabatiere in die Gelenkkapsel geführt. Stellt sich der Gelenkspalt in der Röntgenaufnahme oder bei Palpation (etwa infolge einer Osteolyse oder Kapsellockerung) als sehr weit dar, so kann die Injektion auch orthograd erfolgen (Abb. 4). Der für die Injektion erforderliche Druck gibt Aufschluss darüber, ob die Kanülen spitze noch im verdickten Kapselgewebe oder bereits intraartikulär liegt. Die HS-Lösung wurde langsam in den Gelenkraum injiziert. Zur Behandlung des Großzehengrundgelenks wurde ebenfalls eine Kanüle der genannten Größe auf die HS-Fertigspritze aufgesetzt und in die Kapsel geführt. Die HS-Lösung wurde wiederum langsam in den Gelenkraum injiziert. 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 hier überwiegend von proximal (Abb. 5) 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 einzuführen (Abb. 6). Der Widerstand der angespannten Kapsel ist für den Behandler gelegentlich gummiartig spürbar.

## Statistische Auswertung

Insgesamt 44 Patienten wurden in beide Studien aufgenommen. 41 Patienten durchliefen die Studie per Protokoll, während die Daten von drei Patienten aus Gründen, welche nicht dem Studienprodukt anzurechnen waren (Nichterfüllen eines Einschlusskriteriums oder Vorliegen eines Ausschlusskriteriums) von der Auswertung ausgenommen wurden. Die Daten für Wirksamkeitsparameter von allgemeiner Aussagekraft (Schmerzintensität, globale Wirksamkeitseinschätzung) wurden gepoolt, während die gelenkspezifischen Daten gesondert dargestellt werden. Eine eingehende Beschreibung der einzelnen Studien findet sich an anderer Stelle (14, 15).

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-Symmetrie-Test für Kontingenztafeln von *Stuard-Maxwell* zur Anwendung. Alle weiteren Daten (z. B. VAS Schmerz) wurden mittels des Wilcoxon (-Pratt)-Tests analysiert.

## Ergebnisse

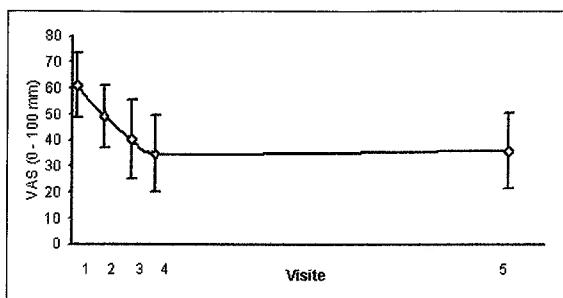
### Verlauf der Schmerzsymptomatik, globale Wirksamkeitsbeurteilung (gepoolte Daten)

Die Studien wurden in der Zeit von August 2001 bis einschließlich Dezember 2003 dem jeweiligen Studienplan entsprechend durchgeführt und abgeschlossen, nachdem die Patienten Visite 5 durchlaufen hatten.

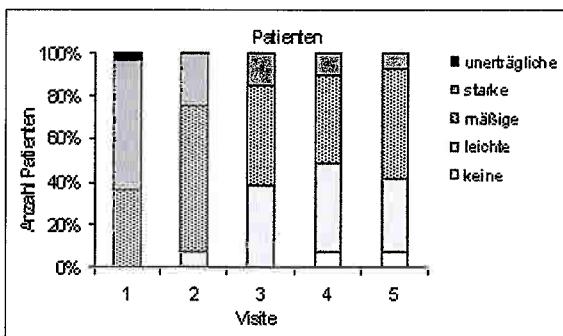
Im Folgenden werden die gepoolten Daten von insgesamt 41 Patienten (20 in der Daumensattelgelenk-Gruppe und 21 in der Großzehengrundgelenk-Studie) vorgestellt.

Tabelle II beschreibt die demographischen Daten der Patienten und Tabelle III die radiologischen Befunde. Der Verlauf der Schmerzsymptomatik während und nach der Behandlung wird in Abbildung 7 dargestellt. Vor Behandlungsbeginn litten die Patienten unter erheblichen Schmer-

**Abb. 7:** Rückgang der Schmerzen (mm VAS) im Studienverlauf.



**Abb. 8:** Schmerzbeurteilung durch den Patienten auf Ordinalskalenniveau.



zen im untersuchten Gelenk und bereits wenige HS-Injektionen bewirkten eine deutliche Besserung der Beschwerden. Die anhand der VAS bewerteten Schmerzen nahmen während der Behandlung im Mittel von  $60,9 \pm 12,5$  mm (V1) auf  $34,7 \pm 14,8$  mm (V4) ab, was einem Rückgang im Median um 42,9 % entspricht ( $p < 0,0001$ ).

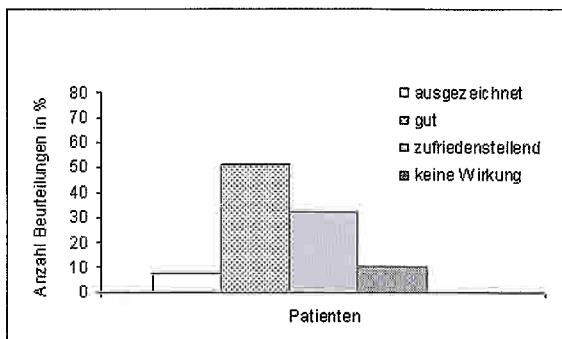
Die durch den Patienten auf Ordinalskalenniveau vorgenommene Bewertung der Schmerzintensität führt zu ähnlichen Ergebnissen (Abb. 8). Neben dieser „Sofortwirkung“ zeichnet sich sowohl auf der VAS als auch auf Ordinalskalenniveau ein den Behandlungszeitraum überdauernder, also „carry-over“-Effekt der HS-Behandlung ab: Die auf der VAS angezeigte geringe Schmerzintensität bleibt drei Monate nach der letzten HS-Injektion (V5) mit im Mittel  $35,9 \pm 14,3$  mm (Rückgang im Median um 40,6 %) nahezu unverändert. Im Vergleich zu V1 erlangt der mit der Visuellen Analogskala gemessene Rückgang der Schmerzen zu den Zeitpunkten V2, V3, V4 und V5 statistische Signifikanz ( $p < 0,0001$ ). Am Ende der Beobachtungsphase (V5) sahen die Patienten in 90,2 % aller Fälle (= 37 Patienten) einen Nutzen der Behandlung. Bei 4 Patienten (= 9,8 %) trat keine Besserung ein; jedoch kam es in keinem

Fall zu einer Verschlechterung des Ausgangsbefundes.

### Befunde am Daumensattelgelenk

Während die Schmerzen zurückgingen, nahm die mit dem Intrinsicmeter gemessene Kraftentfaltung der Hand beim Spitzgriff und beim Schlüsselgriff erheblich zu. Beim Spitzgriff stieg sie von anfänglich (V1)  $1,48 \pm 0,52$  auf  $1,99 \pm 0,76$  (V4) und letztlich auf  $2,09 \pm 0,90$  Skalenstriche (V5), was einer Zunahme um 37,84 % entspricht. Der Unterschied zu V1 erlangt zu den Zeitpunkten V3, V4, und V5 statistische Signifikanz ( $p < 0,05$ ). Beim Schlüsselgriff stieg die Kraft von  $2,10 \pm 0,74$  (V1) auf  $2,67 \pm 1,02$  (V4) und schließlich  $2,87 \pm 1,01$  Skalenstriche (V5) und damit um 36,67 %. Der Unterschied zu V1 erlangt zu den Zeitpunkten V4 und V5 statistische Signifikanz ( $p < 0,05$ ). Auch am Beispiel der Kraftentfaltung (und insbesondere bei jener des Schlüsselgriffs) zeigt sich eine Besserung, die erheblich über den eigentlichen Behandlungszeitraum hinausreicht (Abb. 10).

Die Beweglichkeit des Daumensattelgelenks verbesserte sich bei der radialen Abduktion von  $51,75 \pm 13,31$  (V1) auf  $55,25 \pm 12,08$  (V4)



**Abb. 9:** Globale Wirksamkeitsbewertung durch den Patienten bei Studienende.

und schließlich auf  $56,50 \pm 10,77$  (V5) Winkelgrade. Bei der palmaren Abduktion ergab sich eine Steigerung von  $47,75 \pm 10,82$  (V1) auf  $51,00 \pm 10,46$  (V4) und letztlich  $51,75 \pm 9,90$  (V5) Winkelgrade.

### Befunde am Großzehengrundgelenk

Zu Studienbeginn litten alle Patienten beim Gehen und/oder Stehen unter erheblichen Schmerzen (Abb. 11). 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. 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 Schmerzen in Ruhe (V5 zu V1,  $p=0,002$ ).

In 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. Vor der Injektionsserie gaben 8 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 Patienten mehr als eine leichte Einschränkung der Gehfähigkeit auf (V4 zu V1,  $p=0,0016$ ). Dieses Ergebnis blieb für zwölf Wochen nach Behandlungsende erhalten.

### Sicherheit

Die HS-Injektionen wurden insgesamt gut vertragen: Es fanden sich, außer einem fallweise auftretenden passageren Spannungsgefühl und, in einem Fall, einer schmerzhaften passageren Schwellung am behandelten Gelenk, keine lokalen oder systemischen Begleitwirkungen. Begleiterscheinungen (wie z. B. Beschwerden an anderen Gelenken u. ä.), welche bei sieben Patienten der DSG- und bei neun Patienten der GZG-Studie dokumentiert wurden, standen in keinem Kausalzusammenhang zu dem Prüfprodukt.

### Diskussion

Diese explorativen Studien sollten erste Hinweise auf einen möglichen Nutzen der Behandlung einer Arthrose des Daumensattelgelenks bzw. des Großzehengrundgelenks mit intraartikulärer Hyaluronsäure geben. Bei aller gebotenen Vorsicht gegenüber den Ergebnissen offener, nichtvergleichender Studien dürfen die hier erzielten Behandlungsergebnisse als robust eingeschätzt und dem Prüfprodukt zugeschrieben werden. Die Ergebnisse am Großzehengrundgelenk werden überdies gestützt durch eine kontrollierte ein-fach-blinde Studie, in welcher die Effekte einer einmaligen intraartiku-

lären Injektion von Ostenil mini bei „Hallux limitus“ mit jenen der einmaligen Verabreichung von Triamcinolon-Acetonid verglichen werden. Dabei ließ sich mit HS eine deutlicher ausgeprägte Schmerzlinderung erzielen als mit TA (17). Das Design unserer Studien berücksichtigt jeweils, dass die Arthrose während ihres chronisch progredienten Verlaufs Phasen einer beginnenden oder abnehmenden Gelenkentzündung zeigt, welche eine Exazerbation oder Besserung simulieren können. Mit anderen Worten: Werden Patienten mit einer akuten Entzündung in eine Arthroestudie aufgenommen, so mag deren Spontanbesserungstendenz als positive Wirkung des Behandlungsprinzips fehlgedeutet 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 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.

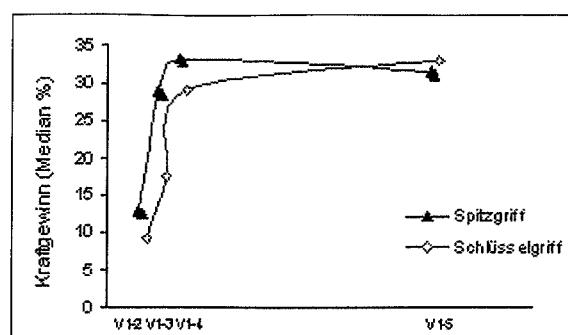
Es ist inzwischen unbestritten, dass ein besonderer Nutzen der intraartikulären Hyaluronsäure in ihrer mittelüberdauernden Wirkung liegt, welche wir auch in dieser Studie fanden. Der Mechanismus dieses Carry-over-Effekts ist noch nicht hinreichend bekannt, kann jedoch am besten mit einer stimulierenden Wirkung exogener Hyaluronsäure auf die Produktion endogener Hyaluronsäure erklärt werden. Dabei soll eine exogene Hyaluronsäure mit einem mittleren Molekulargewicht von 1 bis 2 Millionen Dalton (wie beim Prüfprodukt) die Produktion endogener Hyaluronsäure am intensivsten fördern (18). Dieses experimentelle Ergebnis wird durch klinische Studien gestützt. In einer klinischen Studie an 30 Patienten mit einer (in etwa der Hälfte der Fälle aktivierten) Arthrose des Kniegelenks fand man, dass intraartikuläre HS (drei Injektionen in

wöchentlichen Abständen) eine sechs Wochen anhaltende „Normalisierung“ der Viskosität der Synovialflüssigkeit bewirkte (19). Der Verlauf der klinischen Symptomatik wird jedoch nicht mitgeteilt. Dies ist hingegen der Fall bei einer kürzlich veröffentlichten Studie an 24 Patienten mit Gonarthrose, welche die Kriterien für eine TEP erfüllten. Bei diesen bewirkten fünf intraartikuläre Injektionen von HS in wöchentlichen Abständen eine bis zu zwölf Monate anhaltende Besserung der dynamischen Elastizität sowie der dynamischen und Steady-state-Viskosität der Gelenkflüssigkeit, welche von einer parallel verlaufenden klinischen Besserung begleitet war (20). Die im Verlauf der vorliegenden Studien mit intraartikulärer Hyaluronsäure erzielte Besserung der Arthrosesymptome und -zeichen trug, obwohl keine absolute Schmerzfreiheit erreicht werden konnte, in einer klinisch bedeutsamen Weise zur besseren Befindlichkeit und zur Leistungsfähigkeit der Patienten bei: In einigen Fällen konnten Alltagsleistungen, welche zuvor nicht möglich waren, wieder ausgeübt werden. Es ist bemerkenswert, dass bereits zwei bis drei Injektionen des Prüfproduktes einen drei Monate anhaltenden Carry-over-Effekt bewirken. Bei der Anwendung der HS sind lediglich die allgemeinen Kontraindikationen und Risiken einer intraartikulären Injektion zu beachten. In diesen Studien wurden keine wesentlichen Begleitwirkungen aus der Anwendung des Prüfproduktes registriert. Damit ergibt sich eine günstige Nutzen-Risiko-Einschätzung für die Behandlung der Arthrose kleiner Gelenke der Hand und des Fußes mit intraartikulärer HS. Die in diesen offenen Studien gewonnenen Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ostenil mini sollten in kontrollierten klinischen Studien an einem größeren Patientengut und mit einer längeren Nachbeobachtungsphase überprüft werden.

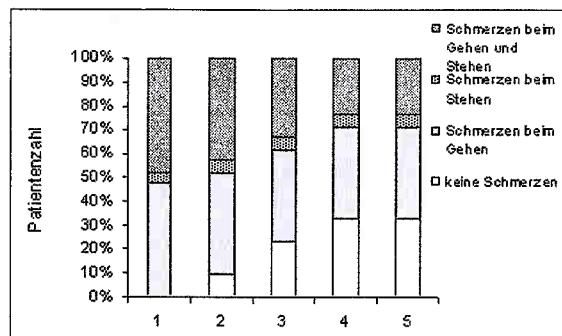
## Literatur

- Mitgliederbefragung 2000 – Ergebnisse, Arthrose-Info, Offizielles Organ der Deutschen Arthrose-Hilfe e. V. 49, 1 (2000) 16.
- Van Saase, J. L. C. M., L. K. J. van Rommunde, A. Cats et al.:* Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer Survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis* 48 (1989) 271–280.
- Talke, M.:* Die konservative Therapie der Daumensattelgelenksarthrose, in: *D. Buck-Gramcko, B. Helbig* (Hrsg.), Daumensattelgelenksarthrose. Hippokrates Verlag Stuttgart (1994) 179–183.
- Vanore, J. V., J. C. Christensen, S. R. Kravitz 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* 42 (3) (2003) 112–123.
- Vanore, J. V., J. C. Christensen, S. R. Kravitz 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* 42 (3) (2003) 124–136.
- Balasz, E. A., J. C. Denlinger:* Visco-supplementation: A New Concept in the Treatment of Osteoarthritis. *J Rheumatol* 20 (39) (1993) 3–9.
- Gotoh, S., J. Miyazaki, J. Onaya et al.:* Experimental Models of Knee Pain in Rats and the Analgesic Effects of Sodium Hyaluronate. *Folia Pharmacol Japon* 92 (1988) 17–27.
- Gotoh, S., J. J. Onaya, M. Abe et al.:* Effects of the molecular weight of hyaluronic acid and its action mechanism on experimental joint pain in rats. *Ann Rheum Dis* 52 (11) (1993) 817–822.
- Recommendations for the Medical Management of Osteoarthritis of the Hip and Knee. American College of Rheumatology, Arthritis and Rheumatism, 43 (2000) 1905–1915.
- Pendleton, E., N. Arden, M. Dougados 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*, 59 (2000) 936–944.
- Kopp, S., G. E. Carlsson, T. Haraldson, B. Wenneberg:* Long-term effect of intra-articular injections of sodium hyaluronate and corticosteroid on temporomandibular joint pain and dysfunction. *O Oral Maxillofac Surg*, 45 (11) (1987) 929–935.
- Sato, S., S. Oguri, K. Yamaguchi et al.:* Pumping injection of sodium hyaluronate for patients with non-redu-

**Abb. 10: Injektionen am Daumensattelgelenk: Kraftgewinn der Hand.**



**Abb. 11: Injektionen am Großzehengrundgelenk: Rückgang der Schmerzen bei Belastung.**



- cing disc displacement of the temporomandibular joint: two year follow-up. *J Maxillofac Surg* 29 (2) (2001) 89–93.
13. *Fuchs, S., T. Erbe, H. L. Fischer:* Intra-articular hyaluronic acid for nonradicular low back pain. A randomised, controlled, blind-observer clinical study. 12<sup>th</sup> Annual Meeting European Orthopaedic Research Society (EORS), Lausanne, October 10-13, 2002.
14. *Talke, M.:* Intra-artikuläre Hyaluronsäure bei der Arthrose des Daumensattelgelenks. *Akt Rheumatol* 17 (2002) 101–106.
15. *Talke, M.:* Ein Beitrag zur konservativen Behandlung von Hallux rigidus und Hallux valgus. *arthritis + rheuma* 24 (2004) 163–169.
16. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie (DGOT) und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie (BVO), Empfehlung des deutschsprachigen Arbeitskreises für Krankenhaus-hygiene: Intraartikuläre Punktionen und Injektionen. Stand 13.07.1998, awmf@uni-duesseldorf.de.
17. *Alvarez, F., M. Pons, J. Solana, E. Rodriguez, R. Viladot, L. Varela:* Ostenil mini in the treatment of hallux limitus: a single-blind, randomized study. 9<sup>th</sup> World Congress of the Osteo-Arthritis Research Society International, Chicago IL, USA, 2-5 December 2004.
18. *Smith, M. M., P Ghosh:* The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatol Int* 7 (1987) 113–122.
19. *Grecomoro, G., F. La Sala, G. Franca-villa:* Rheological changes in the synovial fluid of patients with gonarthritis induced by intraarticular infiltration of hyaluronic acid. *Int. J. Tissue React.* XXIII (2) (2001) 67–71.
20. *Mathies, B., J. Berger, C. Siegfried, R. Gurny:* Effect of Ostenil in Delaying Total Knee Replacement. 5<sup>th</sup> Symposium of the International Cartilage Repair Society, Gent, Belgium, May 26–29, 2004.

*Anschrift für die Verfasser:*

Dr. med. M. Talke,  
Arzt für Orthopädie, Rheumatologie,  
Physikalische Therapie, Sportmedizin  
Klosterstr. 34-35, D-13581 Berlin

*Danksagung*

Die Autoren sind Frau Ulrike Brugger, München, für die Anfertigung der anatomischen Zeichnung (Abbildung 1) zu Dank verpflichtet.

Für die freundliche Unterstützung bei der Herstellung dieses Beitrags danken wir der Fa. TRB Chemedica AG Haar/München.



MEDIZINISCH LITERARISCHE VERLAGSGESELLSCHAFT MBH  
 Postfach 11 51/11 52, 29501 Uelzen  
 Tel. (05 81) 80 81 52, Fax (05 81) 80 81 58  
 E-Mail: anzeigen@mlverlag.de www.mlverlag.de