

A new high-dose treatment with intraarticular hyaluronic acid facilitates the management of osteoarthritis

Summary

Intra-articular hyaluronic acid (HA) has an established place in the symptomatic treatment of osteoarthritis. We report, for the first time, data on a new "high-dose treatment" in 25 patients with radiologically ascertained symptomatic osteoarthritis of the hip or knee joint.

Within the scope of an open, prospective study patients received either one (in hip osteoarthritis) or three (in knee osteoarthritis) intra-articular injections of Ostenil® Plus, a new medical device that contains 40 mg fermentative hyaluronic acid and 10 mg mannitol in a terminally sterilised pre-filled syringe with a 2 ml fill volume. In this formulation mannitol functions as a free-radical scavenger which will protect the exogenous HA from rapid depolymerisation, especially in the activated stage of osteoarthritis. When the test product was administered repeatedly, an interval of two weeks between injections was respected.

In this study Ostenil® Plus proved to be safe and, in a high percentage of the patients, reliably effective. Of the 24 patients that were included in the analyses at the end of the study, 12 were free from pain on movement while 10 patients reported mild pain and 2 reported moderate pain. Regarding the global treatment satisfaction, both the Investigator and the patients assessed treatment as satisfactory in 87.5% of the cases. The tolerability of Ostenil® Plus was assessed as very good in 94.7% of the cases and good in 5.3%.

The reduced number of injections required facilitates the application of intra-articular HA in patients with a difficult access to the joint. Longer intervals between individual injections also allow a useful, temporal flexibility in planning and execution of the treatment.

Key words: osteoarthritis - intra-articular hyaluronic acid, high dose, efficacy, safety, medium term carry over effect.

Zusammenfassung

Intra-artikuläre Hyaluronsäure (HS), hat einen festen Platz in der symptomatischen Behandlung der Arthrose ein. Wir berichten zum ersten Mal über eine neue „Hochdosistherapie“ bei 25 Patienten mit einer radiologisch gesicherten symptomatischen Arthrose des Hüft- oder Kniegelenks. Sie erhielten im Rahmen einer offenen prospektiven Studie eine (bei Coxarthrose) oder drei (bei Gonarthrose) Injektionen von Ostenil Plus, einem neuen Medizinprodukt, welches 40 mg fermentativer Hyaluronsäure und 10 mg Mannitol in einer terminal sterilisierten Fertigspritze von 2 ml Füllvolumen enthält. In dieser Formulierung erfüllt Mannitol die Funktion eines free-radical-scavengers, welcher die exogene HS gegen eine rasche Depolymerisation insbesondere im aktivierten Stadium der Arthrose schützen soll. Bei wiederholter Verabreichung des Prüfprodukts wurde ein Behandlungsintervall von zwei Wochen eingehalten.

Ostenil® Plus erwies sich in dieser Studie als sicher und, bei einem hohen Prozentsatz der Patienten, als zuverlässig wirksam. Von 24 Patienten, welche bei Studienende in die Auswertung einbezogen werden konnten, waren 12 frei von Belastungsschmerzen, während 10 leichte und 2 Patienten mittelgradige Schmerzen angaben. Hinsichtlich der globalen Therapiezufriedenheit waren Arzt und Patienten gleichermaßen zufrieden in 87.5% der Fälle. Die Verträglichkeit von Ostenil® Plus wurde von 94,7% als sehr gut und von 5.3% als gut bewertet.

Die geringe Zahl an Injektionen erleichtert die Anwendung der intraartikulären HS bei Patienten mit

einem erschwerten Zugang zum Gelenk. Größere Intervalle zwischen den einzelnen Injektionen erlauben eine, ebenfalls nützliche, zeitliche Flexibilität bei der Planung und Durchführung der Behandlung.

Schlüsselwörter: Intra-artikuläre Hyaluronsäure – Hochdosis - Wirksamkeit, Sicherheit, mittelüberdauernde Wirkung.

Introduction

Osteoarthritis is the most frequent joint disease in the world. The prevalence of osteoarthritis increases with age and the incidence of elderly people in the population is constantly growing leading to an increased burden on the health system. Of the large weight bearing joints, the knee and the hip joint are most frequently affected by osteoarthritic changes (1). The patients do not only suffer from pain on load in the osteoarthritic joint but also from considerable restrictions in their physical range of movement and in their autonomous lifestyle.

Specialist medical societies recommend a gradual therapeutic approach in which intra-articular hyaluronic acid (HA) is recommended if physical measures and drug treatment are no longer adequate or possible, or when the use of NSAIDs and corticoids are restricted or contraindicated (2).

Endogenous hyaluronic acid has some very essential functions in the physiology of the joint. It contributes to the water binding capacity and elasticity of the joint cartilage and also protects the surface of the hyaline cartilage. It confers the required viscosity to the synovial fluid in the joint space. It acts as a shock absorber and a molecular sieve, which allows the diffusion of substances of cartilage metabolism from the joint space but stops the free passage of inflammatory mediators and cells into the joint space

Osteoarthritis and Hyaluronic acid

(3). Finally SH appears to shield the pain receptors of the synovial membrane from pain inducers (4, 5). In osteoarthritis, the endogenous HA in the joint space is qualitatively and quantitatively reduced. This fact formed the rationale for an improvement of the endogenous hyaluronic acid through the use of exogenous hyaluronic acid (viscosupplementation), which can be obtained by its injection into the joint space of the concerned joint (3). This is, in general, obtained by administering extractive or fermentative hyaluronic acid, at a dose of 20 mg, three to five times at weekly intervals. In our study the effectiveness and safety of one to three intra-articular injections of a combination of a high dosed hyaluronic acid and mannitol were, for the first time, assessed in patients with symptomatic osteoarthritis of the knee or hip joint.

The test product Ostenil® Plus

The medical device Ostenil® Plus pre-filled syringe (manufacturer: TRB Chemedica AG, Haar, Munich) contains 40 mg fermentative hyaluronic acid per syringe. This is, in comparison with Ostenil®, twice the amount of the active substance in an identical syringe fill volume (2 ml). The free radical scavenging effect of 10 mg mannitol per syringe should prevent the rapid depolymerisation of the hyaluronic acid, mediated by ROS (reactive oxygen species), in the joint space. The net effect would be a more prolonged efficacy per application together with a more satisfactory therapeutic effect from fewer intra articular injections.

Investigation and treatment scheme

We tested this hypothesis in a prospective, open, exploratory study in 25 patients with knee or hip osteoarthritis. The treatment was carried out under strict observation of the study plan. One to three injections of Ostenil plus were administered to the joint to be treated with, in cases where three syringes were used, intervals of two weeks between injections.

25 patients with x-ray ascertained osteoarthritis of the knee or hip joint, which caused them considerable pain for at least three months, were included into the study after verification of pre-defined inclusion

and exclusion criteria, and were treated as out-patients.

Patients with osteoarthritis of the hip joint received one intra-articular injection of Ostenil® Plus while patients with osteoarthritis of the knee joint received a total of three intra-articular injections of Ostenil® Plus at intervals of one injection every two weeks. The patients were treated with the medical device Ostenil® Plus pre-filled syringes containing 40 mg/2.0 ml hyaluronic acid (TRB Chemedica AG, Haar, Munich). The fermentative hyaluronic acid in Ostenil® Plus has an average molecular weight of 1.6 million Daltons. The pre-filled syringes are individually sealed in a sterile pack and autoclaved so that both the contents and the surface of the pre-filled syringe are sterile.

The recommendations of the specialist societies for performing intra-articular injections and punctures were strictly adhered to. In patients with bilateral osteoarthritis, only the most symptomatic joint was treated. The following visits were planned: Visit 1.1 on Day 0 for the assessment of the baseline values and then for the first injection, Visit 1.2 on Day 14 ± 1 after Visit 1.1. (2nd injection) and Visit 1.3 on Day 28 ± 1 (3rd injection). Visits 1.2 and 1.3 were only carried out for patients with osteoarthritis of the knee joint. The final examination was planned at 3 months ± 1 week after the end of treatment at Visit 2.

The complaints and functional impairments typical of osteoarthritis were recorded using a patient questionnaire, the WOMAC Osteoarthritis Index (6, 7). This questionnaire contains five questions on subjective pain perception (WOMAC A - pain), two questions on the assessment of joint stiffness (WOMAC B - joint stiffness) and seventeen questions on the assessment of joint function (WOMAC C - joint function). In addition, signs or symptoms such as crepitation, morning stiffness, morning start-up pain, pain on load and pain at rest were assessed using a 4-point ordinal scale (absent, mild, moderate, severe), while tolerability was assessed as very good, good, moderate or bad using an ordinal scale.

The global treatment satisfaction (CGI) was also assessed by the doctor and the patients during the final visit V2 using a 4-point ordinal scale: very good/completely free of

complaints, good / clear recovery, satisfactory / insignificant recovery, no improvement / constant deterioration.

Ethics Committee Approval

In accordance with the Helsinki declaration, the German Medicine Products Law (MPG) and Good Clinical Practice (GCP) guidelines, the study protocol was submitted to the Freiburg International Ethics Committee for review: an approval was received.

Statistical evaluation

While the data of all 25 patients were used for the safety assessments, the data of 24 patients were taken into account for the efficacy evaluation. One patient was excluded from this analysis because he had received a treatment prohibited in the protocol (an intra-articular corticosteroid).

To demonstrate the statistical relevance of the results, the WOMAC total score, consisting of the 3 subsections WOMAC A, B and C, were subjected to a within-group analysis using the Wilcoxon-Pratt Test. For this purpose the five-point ordinal scale of the WOMAC total scores was normalised to a 0 - 100 scale. Thus on this normalised scale for the WOMAC total score, which consists of scales for pain, joint stiffness and activities of daily life, a score of 0 represents a recovered status while a score of 100 represents the worst conditions.

All other parameters (quantified using a 4-point ordinal scale / Likert scale) were represented in contingency tables and were analysed using a marginal homogeneity test for ordered categories.

The global effectiveness judgment (CGI), expressed by the Investigator and the patients, is presented in absolute numbers and as a percentage.

Due to the absence of a control group, the improvements in findings obtained in the study cannot be described as "statistically significant": it is, however, correct to present the clear decrease in osteoarthritis symptoms documented by the Investigator and the patients as a "significant improvement".

Results

Patient data

25 patients (9 male, 16 female), with an average age of 65.3 ± 9.1 years, were included into the study

Osteoarthritis and Hyaluronic acid

after prior explanation of the study procedure and after signature of an informed consent. They had an average height of 169.9 ± 9.21 cm, an average weight of 78.4 ± 13.75 kg and a Body Mass Index (BMI) of 27.25 ± 4.91 .

All patients suffered chronic pain due to their osteoarthritis condition, which existed for an average of 6.2 ± 3.23 months before the start of the study (5.5 ± 2.43 months in six patients with hip osteoarthritis; 6.4 ± 3.47 months in the 19 patients with knee osteoarthritis).

3 (50%) of the patients with hip osteoarthritis and 11 (57.9%) of the patients with knee osteoarthritis had bilateral osteoarthritis.

Treated joints and their x-ray findings

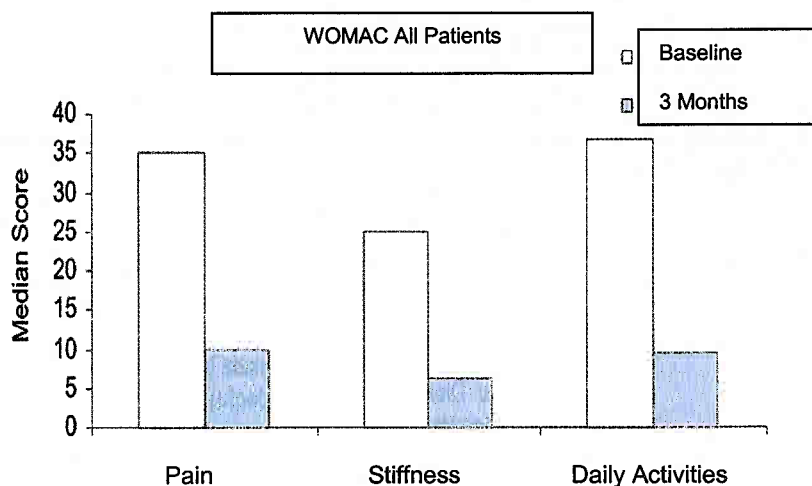
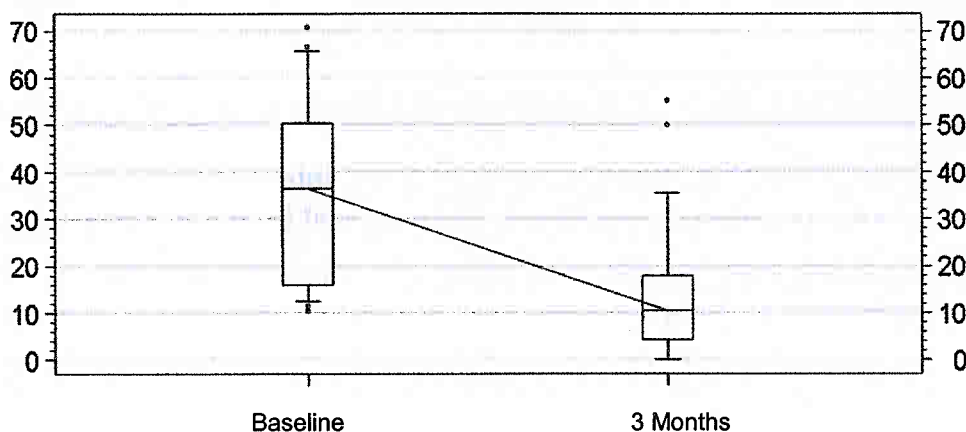
Of the 25 patients included, 6 were treated in the right hip joint and 19 in the knee joint (of which 12 patients were treated in the right knee and 7 in the left knee) with Ostenil® Plus. The X-ray classification of the osteoarthritis, according to the Kellgren-Lawrence scale (8), showed that 3 patients with hip osteoarthritis and 5 patients with knee osteoarthritis had grade 3 severity, while the remaining 17 patients had grade 2 severity.

WOMAC Osteoarthritis Index

The WOMAC total score consists of the subscales for pain, joint stiffness and daily activities. A score of 0 indicates a complaint-free status while a score of 100 indicates maximum complaints. The WOMAC

total score improved from a mean value of $36.81 (\pm 19.59)$ points to $15.56 (\pm 15.24)$ points following treatment with Ostenil® Plus and for the subscale pain from $36.60 (\pm 21.73)$ points to $13.33 (\pm 14.50)$ points, for joint stiffness from $38.50 (\pm 25.50)$ points to $15.10 (\pm 19.15)$ points and for activities of daily living from $36.67 (\pm 19.91)$ points to $16.27 (\pm 16.16)$ points. On statistical analysis, a proven improvement in osteoarthritis problems was observed ($p < 0.0001$). Using weighted means (median), results showed that Ostenil® Plus achieved an even greater improvement in the total scores from 36.46 to 10.42 points (Figure 1). Figure 2 shows the improvement in findings for the subscales.

Figure 1: WOMAC total score (normalised)
Absolute values: available data
All data combined
Boxplot (P10, P90)



Osteoarthritis and Hyaluronic acid

Crepitation

The sign crepitation was assessed using a four-point ordinal scale (none, mild, moderate, severe). It was present in 19 out of the 25 patients at baseline. At the end of the study, the sign was no longer present in 11 out of 24 (45.8%) evaluable patients, was mild in 9 patients (37.5%), moderate in 3 patients (12.5%) and severe in 1 (4.2%) patient. The statistical evaluation showed that there was no improve-

ment at three months after the treatment.

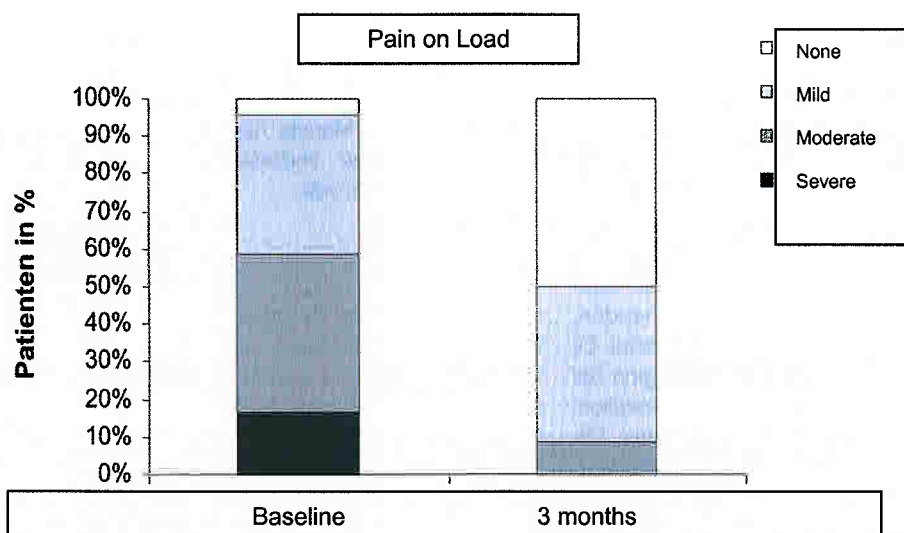
Morning stiffness

This symptom was evaluated using a similar four-point ordinal-scale. At baseline it was absent in 6 patients. At the end of the study, the symptom was no longer present in 11 (45.8%) patients, while in 9 (37.5%) patients it lasted less than 30 minutes, in 3 (12.5%) it lasted up to 60 minutes and in 1 (4.2%) patient it lasted more than 60 minutes. On statistical evaluation an observed, but not

proven, improvement was found for this symptom (Mann Whitney Kennwert = 0.6042).

Morning start-up pain

At baseline, 7 patients had no morning start-up pain. At the end of the study, this symptom was no longer present in 15 (62.5%) patients while it was mild in 8 (33.3%) patients and moderate in 1 (4.3%) patients. A proven improvement was observed at three months after treatment ($p < 0.0006$).



Pain on load

At baseline, 1 patient had no pain on load. At the end of the study, the symptom was no longer present in 12 (50.0%) patients while it was mild in 10 (41.7%) and moderate in 2 (8.3%) patients. This corresponds to a proven improvement ($p = 0.0001$). The results are presented as a bar graph in Figure 3.

Pain at rest

At baseline, 14 patients had no pain at rest. At the end of the study, the symptom was no longer present in 22 (91.7%) patients while it was mild in 2 (8.3%). Statistically, a proven improvement was observed ($p = 0.0002$).

Global treatment satisfaction (doctor and patient)

At the end of the study, the assessment for 21 (87.5%) patients was very good, good and satisfac-

tory while 3 (12.5%) patients did not benefit from the treatment. A deterioration was not observed in any patient.

Tolerability

Concerning the tolerability of the test product, patients with knee osteoarthritis were questioned at each follow-up visit after an administration of Ostenil® Plus, using a 4-point ordinal scale (very good/good/moderate/bad). Since the hip osteoarthritis patients only received a single injection, they were questioned on the tolerability only at three months after this treatment.

Identical results were recorded: 94.7% of the patients judged the tolerability of Ostenil® Plus as "very good" and 5.3% as "good". The Investigator came to an identical judgment. Furthermore, no

adverse events that could be attributed to the test product were observed.

Discussion

Intra-articular hyaluronic acid has established a solid place in the step-wise treatment for osteoarthritis. An "injection therapy" with five pre-filled syringes, each of which – like Ostenil® – contains 20 mg HA to be administered at weekly intervals can, in general, be regarded as standard therapy (9). This study now shows that one to three syringes of Ostenil® Plus can already develop a very reliable symptomatic effect in osteoarthritis of the large joints. With repeated application, the interval between injections can be two weeks. The "high dose therapy" with Ostenil® Plus, which contains 40 mg HA per pre-filled syringe, facilitates the treatment of

Osteoarthritis and Hyaluronic acid

patients who, for logistic reasons, cannot return five times at weekly intervals for treatment. The reduced number of injections facilitates the treatment of patients in whom the access to the joint is complicated e.g. in obese patients with hip osteoarthritis. Finally, this would also further reduce the risk of joint infection, which is already, in principle, very low.

In the German terminology, the concept "activated" osteoarthritis stands for an inflammatory phase of the, in principle, degenerative joint disease. In this phase, free radicals, mainly the so-called "reactive oxygen species" (ROS), cause a depolymerisation of the HA in the joint (10) resulting in a more rapid elimination of the HA from the joint space. In vitro studies show that different substances, such as mannitol – which, in high doses, is also used in osmotherapy – can reduce this effect (11). Besides containing a high dose of 40 mg hyaluronic acid, Ostenil® Plus therefore also contains 10 mg mannitol to protect the HA rapid depolymerisation. Medical device products with the same formulation have already been used in other fields (e.g. VisioI® as an intra-ocular viscoelastic or Viscontour® for intra-dermal application) and have proved to be effective and safe (12, 13).

The improvements in results, obtained using validated instruments, prove that a high percentage of the treated patients derived a clear benefit from the intra-articular administration of Ostenil® Plus. Furthermore a favourable carry-over effect on the osteoarthritis symptoms after the immediate treatment phase can be observed at three months after the last injection. This carry-over effect of hyaluronic acid, observed in numerous controlled studies, was also shown for the test product Ostenil® Plus.

Since different hyaluronic acid products are available meanwhile, it must be pointed out that products containing fermentation origin hyaluronic acid of medium molecular weight, which are heat sterilised in the final packaging (like Ostenil® Plus) should be used preferentially because of their efficacy and safety (14).

In conclusion it can be observed in this study that the new test product Ostenil® Plus has proved to be an effective and safe treatment option

for patients with osteoarthritis complaints. Further studies with a larger patient population are recommended to confirm the results of this study.

References

1. Engelhardt, M.: Epidemiologie der Arthrose in Westeuropa, Zeitschrift für Sportmedizin 54 (6): (2003a) 171-175.
2. American College of Rheumatology (ACR), Recommendations for the Medical Management of Osteoarthritis of the Hip and Knee, Arthritis and Rheumatism 43: (2000) 1905-1915.
3. Balasz, E.A., Denlinger J.C.: Viscosupplementation: A New Concept in the Treatment of Osteoarthritis, J Rheumatol 20 (39): (1993) 3-9.
4. 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 92: (1988) 17-27.
5. Gotoh, S., Onaya J.J., 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 52 (11): (1993) 817-822.
6. Bellamy, N., Buchanan W.W., Goldsmith C.H., Campbell J., Stitt L.W.: Validation Study of WOMac: A Health Status Instrument for Measuring Clinically Important Patient Relevant Outcomes to Antirheumatic Drug Therapy in Patients with Osteoarthritis of the Hip or Knee, Journal of Rheumatology 15: (1988) 12.
7. Stucki, G., Meier D., Stucki S., Michel B.A., Tyndall A.G., Dick W., Theiler R.: Evaluation einer deutschen Version des WOMAC (Western Ontario und McMaster Universities) Arthroseindex, Z.Rheumatologie 55: (1996) 40-49.
8. Kellgren J.H., Lawrence J.S.: Radiological assessment of osteo-arthritis, Ann Rheum Dis 16 (4): (1957) 494-502.
9. Bellamy N., Campbell J., Robinson V., Gee T., Bourne R., Wells G.: Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee (Review). The Cochrane Library 2006, Issue 2; Cochrane Database Syst Rev. Apr 18 18;(2):CD005321.
10. Balogh G.T., Illés J., Székely Z., Forrai E., Gere A.: Effect of different metal ions on the oxidative damage and antioxidant capacity of hyaluronic acid, Arch Biochem Biophys 410: (2003) 76-82.
11. Mendoza G., Alvarez A.I., Pulido M.M., Molina A.J., Merino G., Real R., Fernandes P., Prieto J.G.: Inhibitory effects of different antioxidants on hyaluronan depolymerisation, Carbohydrate Research 342: (2007) 96-102.
12. Belda J.I., Artola A., Garcia-Manzanares M.D., Ferrer C., Haroun H.E., Hassanein A., Baeyens V., Munoz G., Alió J.: Hyaluronic acid combined with mannitol to improve protection against free-radical endothelial damage: Experimental Model. J Cataract Refract Surg 31: (2005) 1213-1218.
13. Bohnke T., Eine Studie zur Zweckmäßigkeit und Biokompatibilität von Viscontour (SVS18) in der Faltenunterspritzung im Gesicht, Studienbericht vom 08. März 2002.
14. Engelhardt M.: Die intraartikuläre Hyaluronsäurebehandlung der Arthrose, Zeitschrift für Sportmedizin 54 (6): (2003b) 205 – 208.
15. Empfehlung zur Durchführung intra-artikulärer Injektionen und Punktionen. Deutsches Ärzteblatt 85, 3 (1988) 80-84.

Address of the author
Dr. med. Klaus Frobenius
Arzt für Orthopädie, Chirotherapie
und Sportmedizin
Marienplatz 21
D - 80331 München

Eine neue Hochdosisbehandlung mit intraartikulärer Hyaluronsäure erleichtert das Behandlungsmanagement der Arthrose

Aus der Praxis für Orthopädie, Chirotherapie und Sportmedizin: Dr. Frobenius, München

Zusammenfassung

Schlüsselwörter: intraartikuläre Hyaluronsäure – Hochdosis – Wirksamkeit – Sicherheit – mittelüberdauernde Wirkung

Intraartikuläre Hyaluronsäure (HA) hat einen festen Platz in der konservativen Behandlung der Arthrose. Wir berichten zum ersten Mal über eine neue Hochdosisbehandlung von 26 Patienten mit einer hochdosiert gesicherten symptomatischen Arthrose des Knie- oder Hüftgelenks. Alle Patienten im Alter von 50 bis 75 Jahren erhielten pro Gelenk eine (bei Kniegelenk) oder drei (bei Hüftgelenk) Injektionen von Oxyfil Plus, einem neuen Mediprodukt, welches 20 mg hochmolekulare Hyaluronsäure und 10 mg Methylsulfonylmethan (MSM) in einer terminal sterilisierten Fertigspritze von 10 ml Volumen enthält. In dieser Formulation enthält MSM die Funktion eines Schmerzmittel-schwammes, welcher die exogen zugeführte HA gegen eine rasche Depolymerisation hindern soll. Eine im aktuellen Stadium der Arthrose bestehende Funktionsbeeinträchtigung wurde ein Behandlungsintervall von zwei Wochen eingehalten.

Oxyfil Plus erwies sich in dieser Studie als sicher und bei einem hohen Prozentsatz der Patienten als zuverlässig wirksam. Von 26 Patienten, welche bei Studienbeginn die Auswertung einbezogen werden konnten, waren 12 (46%) von Belastungsschmerzen während 10 Tagen und 2 Patienten während der Schmerzausschüttung befreit. Die mittlere Schmerzintensität war nach 14 Tagen bei 10 Patienten (38%) gegenüber 20 Patienten (77%) vor der Behandlung signifikant gesunken. Die Verträglichkeit von Oxyfil Plus wurde von 84,7% als sehr gut und von 15,3% als gut bewertet. Das geringe Zeit- und Injektionsintervall erleichtert die Anwendung der intraartikulären HA bei Patienten mit einem erschwerten Zugang zum Gelenk. Große Intervalle zwischen den Injektionen können darüber hinaus eine zeitliche Flexibilität bei der Planung und Durchführung der Behandlung

Einleitung

Die Osteoarthritis ist die weltweit häufigste Gelenkerkrankung. Die Prävalenz der Arthrose steigt mit dem Alter und da der Anteil älterer Menschen in der Bevölkerung beständig wächst, führt dies zu einer zunehmenden Belastung des Gesundheitssystems. Unter den großen gewichttragenden Gelenken sind Knie- und Hüftgelenk am häufigsten von arthrotischen Veränderungen betroffen (1). Die Patienten leiden nicht allein unter belastungsabhängigen Schmerzen im arthrotisch veränderten Gelenk, sondern auch unter beträchtlichen Einschränkungen ihres physischen Aktionsradius und der selbstbestimmten Lebensführung.

Ärztliche Fachgesellschaften empfehlen ein stufenweises therapeutisches Vorgehen, in welchem intraartikuläre Hyaluronsäure (HA) in Frage kommt, wenn physikalische Maßnahmen und Arzneibehandlung nicht mehr hinreichend wirken oder wenn die Anwendung von NSAR und Kortikoiden nur eingeschränkt möglich oder kontraindiziert ist (2).

In der Physiologie des Gelenks hat die endogene Hyaluronsäure einige sehr wesentliche Funk-

Summary

tionen. Im Gelenkknorpel trägt sie zu dessen Wasserbindungskapazität und Elastizität bei, zudem schützt sie die Oberfläche des hyalinen Knorpels. Im Gelenkraum verleiht sie der Gelenkschmiere deren Viskosität. Sie wirkt wie ein Stoßdämpfer und Molekularsieb, welches die Diffusion von Substanzen des Knorpelstoffwechsels durch den Gelenkraum erlaubt, jedoch die freie Passage von Entzündungsmediatoren und -zellen unterbindet (3). Schließlich scheint HS die Schmerzrezeptoren der Synovialmembran gegen Schmerzinduktoren abzuschirmen (4, 5).

Bei der Arthrose ist die endogene HS im Gelenkraum qualitativ und quantitativ reduziert. Diese Tatsache bildete das Rationale für eine Aufbesserung (Viskosupplementierung) der endogenen durch exogene Hyaluronsäure, welche durch deren Injektion in den Gelenkraum des betroffenen Gelenks erreicht werden kann (3). Sie erfolgt in aller Regel durch die Verabreichung extraktiver oder fermentativer Hyaluronsäure, welche in einer Dosis von 20 mg drei- bis fünfmal in wöchentlichen Abständen intraartikulär zur Anwendung kommt. In unserer Studie wurde nun zum ersten Mal die Wirksamkeit und Sicherheit von ein bis drei intraartikulären Injektionen einer Kombination von hochdosierter Hyaluronsäure mit Mannitol bei Patienten mit einer symptomatischen Arthrose des Knie- oder Hüftgelenks untersucht.

Das Prüfprodukt Ostenil Plus

Das Medizinprodukt Ostenil® Plus Fertigspritzen (Hersteller: TRB Chemedica AG, Haar) enthält 40 mg fermentativer Hyaluronsäure pro Spritze. Dies ist, im Vergleich zu Ostenil® und bei einem identischen Füllvolumen der Spritze (2 ml), die doppelte Menge an Wirksubstanz. Die Free-radical-scavenger-Wir-

Key words: osteoarthritis – intra-articular hyaluronic acid – efficacy – safety – carry-over effect

Intra-articular hyaluronic acid (SH) has an established place in the symptomatic treatment of osteoarthritis. We report on the first time data on a new high dose treatment in 25 patients with radiologically ascertained – symptomatic osteoarthritis of the hip or knee joint. Within the scope of an open prospective study patients received either one (in hip osteoarthritis) or three (in knee osteoarthritis) intra-articular injections of Ostenil® Plus, a new medical device that contains 40 mg fermentative hyaluronic acid and 10 mg mannitol in one commonly sterilised pre-filled syringe with a 2 ml fill volume. In this formulation, mannitol functions as a free radical scavenger which will protect the exogenous SH from rapid depolymerisation, especially in the activated stage of osteoarthritis. When the osteoarthral was administered repeatedly at intervals of two weeks between

injections was respected. In this study Ostenil® Plus proved to be safe and, in a high percentage of the patients, reliably effective. Of the 24 patients that were included in the analysis at the end of the study, 12 were free from pain on movement while 10 reported mild pain and 2 reported moderate pain. Regarding the global treatment satisfaction, both the investigator and patients assessed treatment as satisfactory in 87.5% of the cases. The tolerability of Ostenil® Plus was assessed as very good in 84.7% of the cases and good in 5.3%. The reduced number of injections facilitates the application of intra-articular SH in patients with a difficult access to the joint. Longer intervals between the individual injections also allow a useful temporal flexibility in the planning and execution of the treatment.

kung von 10 mg Mannitol pro Spritze verhindert die durch ROS (reactive oxygen species) vermittelte rasche Depolymerisation der Hyaluronsäure im Gelenkraum. Als Netto-Effekt soll daraus eine prolongierte Wirkung pro Applikation resultieren sowie ein zufriedenstellender therapeutischer Effekt aus einer geringeren Anzahl intraartikulärer Injektionen.

Untersuchungs- und Behandlungsplan

In einer prospektiven, offenen und explorativen Studie an 25 Patienten mit einer Knie- oder

Hüftgelenkarthrose untersuchten wir diese Hypothese. Die Behandlung erfolgte unter strikter Beachtung des Studienplans und bestand in ein bis drei Injektionen von Ostenil® Plus, welche bei Verabreichung von drei Spritzen in Intervallen von zwei Wochen in das zu behandelnde Gelenk eingebracht wurden.

25 Patienten mit einer röntgenologisch gesicherten Arthrose des Knie- oder Hüftgelenks, welche seit mindestens drei Monaten erhebliche Schmerzen verursachte, wurden nach Überprüfung von vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien in die

Studie aufgenommen und ambulant behandelt.

Dazu erhielten Patienten mit einer Arthrose des Hüftgelenks jeweils eine intraartikuläre Injektion von Ostenil® Plus, während Patienten mit einer Arthrose des Kniegelenks in Intervallen von zwei Wochen insgesamt drei intraartikuläre Injektionen von Ostenil® Plus erhielten. Die Patienten wurden mit dem Medizinprodukt Ostenil® Plus Fertigspritzen zu 40 mg / 2,0 ml (TRB Chemedica AG, Haar) behandelt. Die fermentative Hyaluronsäure in Ostenil® Plus besitzt ein mittleres Molekulargewicht von 1,6 Millionen Dalton. Die Fertigspritzen werden in einer Sterilverpackung eingesiegelt autoklaviert, damit sind sowohl der Inhalt als auch die Oberfläche der Fertigspritze steril.

Die Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Durchführung intraartikulärer Injektionen und Punktionen wurden strikt eingehalten. Bei beidseitig ausgeprägten Beschwerden wurde das Gelenk mit der stärker ausgeprägten Symptomatik behandelt.

Folgende Visiten waren vorgesehen: Visite 1.1 zur Erhebung der Ausgangswerte und für die anschließende erste Injektion am Tag 0, Visite 1.2 am Tag 14±1 nach Visite 1.1. (2. Injektion) und Visite 1.3 am Tag 28±1 (3. Injektion). Die Visiten 1.2 und 1.3 wurden nur bei Patienten mit einer Arthrose des Kniegelenks durchgeführt. Die Schlussuntersuchung wurde 3 Monate ± 1 Woche nach Behandlungsende als Visite 2 angesetzt.

Die für eine Arthrose typischen Beschwerden und Einschränkungen wurden anhand des Patientenfragebogens WOMAC-Arthrose-Index (Western Ontario MacMaster Questionnaire; 6, 7) erfasst. Dieser Fragebogen enthält fünf Fragen zur subjektiven Schmerzwahrnehmung (WOMAC A - Schmerz), zwei Fragen zur Beurteilung der Gelenksteife (WOMAC B - Gelenksteife) und siebzehn Fra-

gen zur Einschätzung der Gelenkfunktion (WOMAC C - Gelenkfunktion). Des Weiteren wurden die Zeichen bzw. Symptome Krepitation, Morgensteifigkeit, Anlaufschmerz, Belastungsschmerz und Ruheschmerz anhand einer vierstufigen Ordinalskala (nicht vorhanden, leicht, mittel, stark) bewertet, während die Verträglichkeit, ebenfalls auf Ordinalskalenniveau, als sehr gut, gut, mäßig oder schlecht beurteilt werden konnte.

Die globale Therapiezufriedenheit (CGI) wurde durch Arzt und Patienten während der Schlussvisite V2 ebenfalls anhand einer vierstufigen Ordinalskala bewertet als sehr gut/völlige Beschwerdefreiheit, gut/deutliche Besserung, befriedigend/geringfügige Besserung, ohne Erfolg/gleichbleibend, Verschlechterung.

Genehmigung durch eine Ethikkommission

In Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki, dem deutschen Medizinproduktegesetz (MPG) und den Richtlinien für Good Clinical Practice (GCP) wurde der Prüfplan der Freiburger Ethikkommission International zur Beratung vorgelegt: Es wurde eine zustimmende Bewertung abgegeben.

Statistische Auswertung

Während bei der Sicherheitsbewertung Daten von allen 25 Patienten genutzt werden konnten, wurden bei der Wirksamkeitsbewertung die Daten von 24 Patienten berücksichtigt. Ein Patient schied aus dieser Betrachtung aus, weil er eine laut Studienplan nicht erlaubte Behandlung (ein intraartikuläres Kortikoid) erhalten hatte.

Zum Nachweis der statistischen Relevanz der Ergebnisse wurde der WOMAC-Summenscore, bestehend aus den drei Teilen WOMAC A, B und C, unter Anwendung des Wilcoxon-Pratt Tests einem Innergruppenver-

gleich unterzogen. Dazu wurde die fünfstufige Ordinalskala des WOMAC Gesamtscores in eine 100-Punkteskala umgewandelt (normalisiert). Der Gesamtscore, bestehend aus den Skalen für Schmerz, Gelenksteife und Alltagsaktivitäten, gibt nun mit Score 0 einen beschwerdefreien Status wieder, während Score 100 für maximale Beschwerden steht.

Alle anderen Parameter (durch vierstufige Ordinalskalen/Likertskalen erfasst) wurden in Kontingenztafeln dargestellt und mit einem Test auf Marginal-Homogenität für geordnete Kategorien untersucht.

Die globale Wirksamkeitsbeurteilung durch Arzt und Patienten (CGI) wird in absoluten Zahlen bzw. in Prozentanteilen wiedergegeben.

Wegen des Fehlens einer Kontrollgruppe können in der Studie erzielte Befundverbesserungen nicht als „statistisch signifikant“ bezeichnet werden: Es ist jedoch korrekt, einen von den Studienärzten und den Patienten dokumentierten deutlichen Rückgang der Arthrosebeschwerden als eine „signifikante Verbesserung“ darzustellen.

Studienergebnisse

Patientendaten

25 Patienten (9 m, 16 w) im Alter von durchschnittlich 65,3±9,1 Jahren wurden nach vorheriger Aufklärung zum Ablauf der Studie und nach Unterzeichnung einer Einverständniserklärung in die Studie aufgenommen. Sie hatten eine Körpergröße von im Mittel 169,9±9,21 cm, bei einem Gewicht von 78,4±13,75 kg und einem „body mass index“ (BMI) von 27,25 ±4,91.

Alle Patienten litten an arthrosebedingten chronischen Schmerzen, welche bei Studienbeginn seit 6,2±3,23 Monaten bestanden (bei sechs Patienten mit einer Arthrose des Hüftgelenks

5,5±2,43 Monate; bei 19 Patienten mit einer Arthrose des Kniegelenks 6,4±3,47 Monate). 3 (50 %) der Patienten mit Hüftgelenkarthrose und 11 (57,9 %) der Patienten mit Kniegelenkarthrose hatten Beschwerden in beiden Gelenken.

Behandelte Gelenke und deren röntgenologischer Befund

Von 25 eingeschlossenen Patienten wurden 6 am rechten Hüftgelenk und 19 am Kniegelenk (davon 12 Patienten am rechten und 7 am linken Kniegelenk) mit Ostenil® Plus behandelt. Die röntgenologische Klassifikation der Arthrose nach Kellgren-Lawrence-Einteilung (8) erbrachte für 3 Patienten mit einer Hüftgelenk- und 5 Patienten mit einer Kniegelenkarthrose einen Arthrosegrad von 3, bei den übrigen 17 Patienten einen Arthrosegrad von 2.

WOMAC-Arthroseindex

Der Gesamtscore besteht aus den Subskalen für Schmerz, Gelenksteife und Alltagsaktivitäten. Score 0 gibt einen beschwerdefreien Status wieder, während Score 100 für maximale Beschwerden steht. Der WOMAC-Gesamtscore verbesserte sich durch die Behandlung mit Ostenil® Plus im Mittel von 36,81 (±19,59) auf 15,56 (±15,24) Punkte und für die Subskalen Schmerz von 36,60 (±21,73) auf 13,33 (±14,50), für Gelenksteife von 38,50 (±25,50) auf 15,10 (±19,15) und für Alltagsaktivitäten von 36,67 (±19,91) auf 16,27 (±16,16) Punkte. Bei der statistischen Betrachtung ergibt sich eine bewiesene Verbesserung der Arthrosebeschwerden ($p < 0.0001$). Im gewichteten Mittel (Median) stellt sich die mittels Ostenil® Plus erzielte Verbesserung des Gesamtscores von 36,46 auf 10,42 sogar noch etwas besser dar (Abb. 1). Abbildung 2 zeigt die anhand

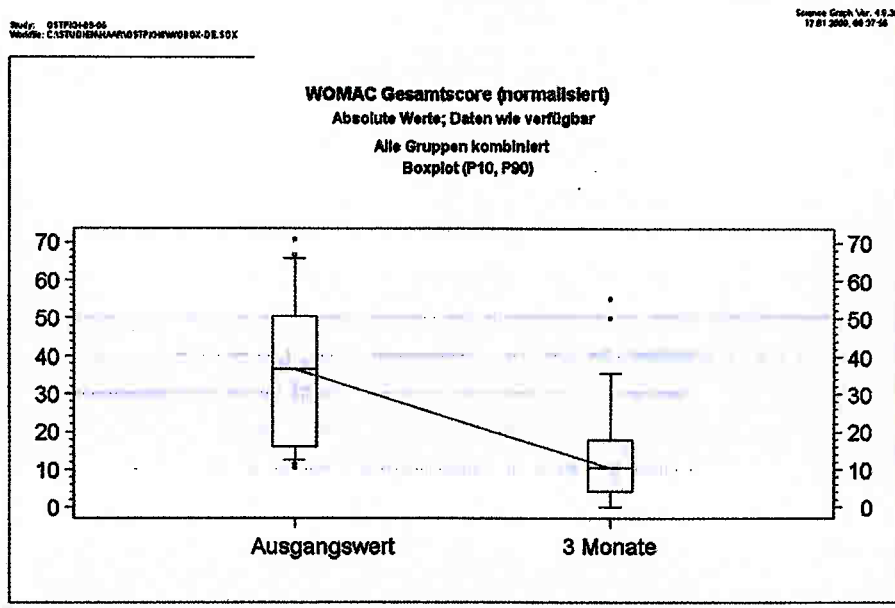


Abb. 1: WOMAC Gesamtscore.

der Subskalen ermittelte Befundbesserung.

Krepitation

Das Zeichen Krepitation wurde anhand einer vierstufigen Ordinalskala (nicht vorhanden, leicht, mittel, stark) bewertet. Es ließ sich bei Studienbeginn bei 19 von 25 Patienten darstellen. Bei Studienende war das Zeichen bei 11 von 24 auswertbaren Patienten (45,8 %) nicht mehr vorhanden, bei 9 Patienten (37,5 %) noch leicht, bei 3 Patienten (12,5 %) mittel und bei einem Patienten (4,2 %) stark ausgeprägt vorhanden.

Die statistische Auswertung ergab, dass drei Monate nach Behandlung keine Verbesserung erzielt worden war.

Morgensteife

Dieses Symptom wurde anhand einer ähnlich gestalteten vierstufigen Ordinalskala bewertet. Bei 6 Patienten war es zu Studienbeginn nicht vorhanden. Bei Studienende war das Symptom bei 11 (45,8 %) nicht mehr vorhanden, während es bei 9 (37,5 %) Patienten weniger als 30 Minuten, bei 3 (12,5 %) Patienten bis zu 60 Minuten und bei einem (4,2 %) Patienten länger

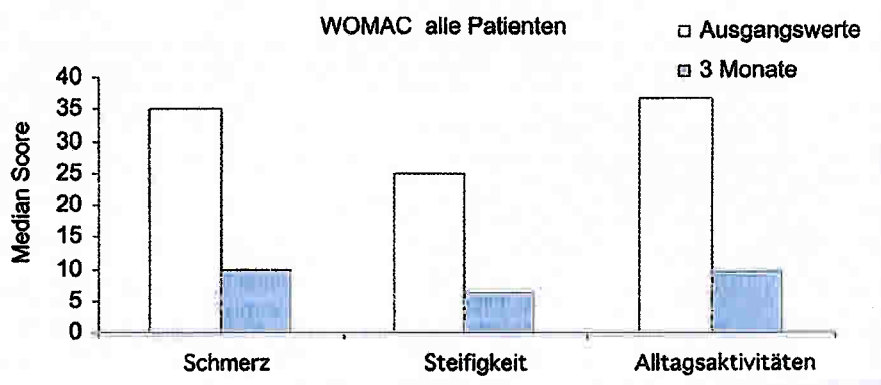


Abb. 2: WOMAC Subskalen.

als 60 Minuten anhielt. Bei der statistischen Auswertung konnte für dieses Symptom eine beobachtete, jedoch keine bewiesene, Verbesserung gefunden werden (Mann Whitney Kennwert=0,6042).

Anlaufschmerz

7 Patienten waren bei Studienbeginn ohne Anlaufschmerzen. Bei Studienende war das Symptom bei 15 (62,5 %) Patienten nicht mehr vorhanden sowie bei 8 (33,3 %) Patienten leicht und bei einem (4,2 %) mittelgradig ausgeprägt. Drei Monate nach Behandlung findet sich eine

Ruheschmerz

14 Patienten hatten bei Studienbeginn keine Ruheschmerzen. Bei Studienende war das Symptom bei 22 (91,7 %) nicht mehr und bei 2 (8,3 %) Patienten nur noch in leichter Ausprägung vorhanden. Statistisch ergibt sich eine bewiesene Verbesserung ($p=0,0002$).

Globale Therapiezufriedenheit (Arzt und Patient)

Bei Studienende war die Einschätzung für 21 (87,5 %) Patienten sehr gut, gut und befriedigend, während bei 3 (12,5 %) Patienten kein Erfolg erzielt wurde. Eine Verschlechterung trat in keinem Fall auf.

Verträglichkeit befragt.

Insgesamt wurden identische Ergebnisse registriert: 94,7 % der Patienten beurteilten die Verträglichkeit von Ostenil® Plus als „sehr gut“ und 5,3 % als „gut“. Der Prüfarzt kam zu einer gleichlautenden Beurteilung. Des Weiteren wurden keine dem Prüfprodukt zuzurechnenden Begleitwirkungen gefunden.

Diskussion

Intraartikuläre Hyaluronsäure nimmt einen festen Platz im Stufenplan der Arthrosetherapie ein. Eine „Spritzenkur“ mit fünf Fertigspritzen, welche – wie Ostenil® – 20 mg HS enthalten und in wöchentlichen Abständen verabreicht werden sollen, kann in aller Regel als Behandlungsstandard gelten (9). Diese Studie zeigt nun, dass bereits ein bis drei Spritzen von Ostenil® Plus bei der Arthrose großer Gelenke einen sehr zuverlässigen symptomatischen Effekt entfalten. Bei wiederholter Applikation kann das Intervall zwischen den Injektionen zwei Wochen betragen. Die „Hochdosistherapie“ mit Ostenil® Plus, welches 40 mg HS pro Fertigspritze enthält, ermöglicht damit die Behandlung von Patienten, welche aus logistischen Gründen nicht ohne weiteres fünfmal in wöchentlichen Abständen einbestellt werden können. Die geringere Anzahl an Injektionen erleichtert zudem die Behandlung von Patienten, bei denen der Zugang zum Gelenk kompliziert ist, wie z. B. bei adipösen Patienten mit einer Coxarthrose. Letztlich würde sich auch das, obschon grundsätzlich sehr geringe, Risiko einer Gelenkinfektion reduzieren lassen. In der deutschen Terminologie steht der Begriff „aktivierte“ Arthrose für eine entzündliche Phase der im Prinzip degenerativen Gelenkerkrankung. In dieser Phase können freie Radikale, vor allem so genannte „reactive oxygen species“ (ROS) eine Depolymerisation der HS im

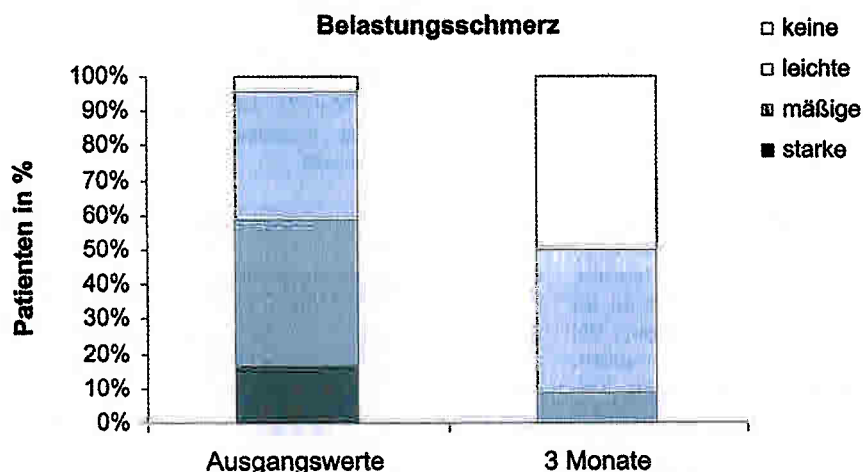


Abb. 3: Belastungsschmerz.

bewiesene Verbesserung ($p=0,0006$).

Belastungsschmerz

Bei Studienbeginn wies ein Patient keinen Belastungsschmerz auf. Bei Studienende war das Symptom bei 12 (50 %) Patienten nicht mehr vorhanden, während es bei 10 (41,7 %) Patienten leicht und bei 2 (8,3 %) Patienten noch mittelgradig ausgeprägt war. Dies entspricht einer bewiesenen Verbesserung ($p=0,0001$). In Abbildung 3 wird das Ergebnis anhand eines Säulendiagramms dargestellt.

Patienten kein Erfolg erzielt wurde. Eine Verschlechterung trat in keinem Fall auf.

Verträglichkeit

Die Verträglichkeit des Prüfproduktes wurde bei den Patienten mit Gonarthrose in der jeweiligen Folgevisite nach einer Verabreichung von Ostenil® Plus anhand einer 4-stufigen Ordinalskala (sehr gut / gut / mäßig / schlecht) abgefragt. Da die Coxarthrose-Patienten lediglich eine einzige Injektion erhielten, wurden sie erst drei Monate nach dieser Behandlung zur

Gelenk verursachen (10) mit der Folge einer rascheren Elimination von HS aus dem Gelenkraum. In-vitro-Studien zeigen, dass verschiedene Substanzen – darunter Mannitol, welches hochdosiert auch als Osmotherapeutikum genutzt wird – diesen Effekt reduzieren können (11). Ostenil® Plus enthält deshalb in einer Fertigspritze, neben 40 mg HS, zusätzlich 10 mg Mannitol zum Schutz der HS vor rascher Depolymerisation. Medizinprodukte mit derselben Formulierung, jedoch für andere Anwendungsbereiche (z. B. VisioI® als intraokulares Viskoelastikum oder Viscontour® zur intradermalen Applikation) haben sich dort bereits als wirksam und sicher erwiesen (12, 13).

Die anhand valider Instrumente erhobenen Befundbesserungen belegen, dass ein hoher Prozentsatz der behandelten Patienten einen deutlichen Nutzen aus der intraartikulären Verabreichung von Ostenil® Plus zog. Des Weiteren lässt sich drei Monate nach der letzten Injektion ein die unmittelbare Behandlungsphase überdauernder günstiger Effekt auf die Arthrose-Beschwerden feststellen. Dieser Carry-over-Effekt von HS wurde in zahlreichen kontrollierten Studien belegt und hier auch für das Prüfprodukt Ostenil® Plus aufgezeigt.

Da inzwischen verschiedene HS-Produkte angeboten werden, sei hier noch darauf hingewiesen, dass Produkte mit einer HS mittleren Molekulargewichts aus Fermentation, welche in der Endverpackung hitzesterilisiert wurden (wie Ostenil® Plus) aus Gründen ihrer Wirksamkeit und Sicherheit bevorzugt eingesetzt werden sollten (14).

Abschließend kann festgestellt werden, dass sich das Prüfprodukt Ostenil® Plus in dieser Studie als eine neuartige und dabei wirksame und sichere Behandlungsoption für Patienten mit arthrosebedingten Beschwerden empfohlen hat.

Weitere Studien an größeren Patientenzahlen sind erforderlich für eine Bestätigung der in dieser Studie erhobenen positiven Befunde.

Literatur

- Engelhardt, M.: Epidemiologie der Arthrose in Westeuropa. Zeitschrift für Sportmedizin 54 (6): (2003a) 171 – 175.
- American College of Rheumatology (ACR), Recommendations for the Medical Management of Osteoarthritis of the Hip and Knee. Arthritis and Rheumatism 43: (2000) 1905 – 1915.
- Balas, E. A., J. C. Denlinger: Viscosupplementation: 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.
- Bellamy, N., W. W. Buchanan, C. H. Goldsmith, J. Campbell, L. W. Stitt: Validation Study of WOMAC: A Health Status Instrument for Measuring Clinically Important Patient Relevant Outcomes to Antirheumatic Drug Therapy in Patients with Osteoarthritis of the Hip or Knee. Journal of Rheumatology 15: (1988) 12.
- Stucki, G., D. Meier, S. Stucki, B. A. Michel, A. G. Tyndall, W. Dick, R. Theiler: Evaluation einer deutschen Version des WOMAC (Western Ontario und McMaster Universities) Arthroseindex. Z. Rheumatologie 55: (1996) 40 – 49.
- Kellgren, J. H., J. S. Lawrence: Radiological assessment of osteo-arthritis. Ann Rheum Dis 16 (4): (1957) 494 – 502.
- Bellamy, N., J. Campbell, V. Robinson, T. Gee, R. Bourne, G. Wells: Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee (Review). The Cochrane Library 2006, Issue 2; Cochrane Database Syst Rev. Apr 18; (2):CD005321.
- Balogh, G. T., J. Illés, Z. Székely, E. Forrai, A. Gere: Effect of different metal ions on the oxidative damage and antioxidant capacity of hyaluronic acid. Arch Biochem Biophys 410: (2003) 76 – 82.
- Mendoza, G., A. I. Alvarez, M. M. Pulido, A. J. Molina, G. Merino, R. Real, P. Fernandes, J. G. Prieto: Inhibitory effects of different antioxidants on hyaluronan depolymerisation. Carbohydrate Research 342: (2007) 96 – 102.
- Belda, J. I., A. Artola, M. D. Garcia-Manzanares, C. Ferrer, H. E. Haroun, A. Hassanein, V. Baeyen, G. Munoz, J. Alió: Hyaluronic acid combined with mannitol to improve protection against free-radical endothelial damage: Experimental Model. J Cataract Refract Surg 31: (2005) 1213 – 1218.
- Bohnke, T.: Eine Studie zur Zweckmäßigkeit und Biokompatibilität von Viscontour (SVS18) in der Faltenunterspritzung im Gesicht, Studienbericht vom 08. März 2002.
- Engelhardt, M.: Die intraartikuläre Hyaluronsäurebehandlung der Arthrose. Zeitschrift für Sportmedizin 54 (6): (2003b) 205 – 208.
- Empfehlung zur Durchführung intraartikulärer Injektionen und Punktionen. Deutsches Ärzteblatt 85 3 (1988) 80 – 84.

Anschrift des Verfassers:

Dr. med. K. Frobenius
Arzt für Orthopädie, Chirotherapie
und Sportmedizin
Marienplatz 21
D-80331 München