

PD Dr. med. Martin Engelhardt

Klinikum Osnabrück

Orthopädie, Unfall- und Handchirurgie

Am Finkenhügel 1

D-49076 Osnabrück

# Intra-artikuläre Hyaluronsäure bei Osteoarrose

## Eine Anwendungsbeobachtung

**Zusammenfassung** Intra-artikuläre Hyaluronsäure (HS) wird von den Fachgesellschaften zur Behandlung der Gonarthrose empfohlen, da zahlreiche randomisierte kontrollierte klinische Studien den Nutzen der Substanz in diesem Anwendungsbereich belegen. Anders als in randomisierten kontrollierten klinischen Studien werden in der Anwendungsbeobachtung keine durch strikte Ein- und Ausschlusskriterien selektierten Patientengruppen behandelt, vielmehr wird der täglichen therapeutischen Praxis ohne besondere Vorgaben Rechnung getragen. So kann hier über 109 Patienten berichtet werden, welche mit drei bis fünf intra-artikulären Injektionen von HS (Ostenil) behandelt wurden, weil sie sich mit beträchtlichen Beschwerden und daraus resultierenden Funktionseinschränkungen aus einer Osteoarrose des Kniegelenks und anderer Gelenke in fachärztliche Behandlung begeben mußten. Die Quote jener Patienten, welche einen Nutzen aus dieser Behandlung zogen, ist mit 88,8% beträchtlich (Clinical Global Impression, CGI). Patienten mit einem geringer ausgeprägten radiologischen Befund und jene, welche fünf statt drei Injektionen erhielten, reagierten besonders positiv auf diese Behandlung. Vier Wochen nach der letzten Injektion hatten sich die Befunde weiterhin verbessert. Dem Prüfprodukt zuzuschreibende Nebenwirkungen wurden nicht gefunden. Die in dieser Anwendungsbeobachtung unter Praxisbedingungen eingesetzte intra-artikuläre Hyaluronsäure (Ostenil) darf, auch in der Zusammenschau mit den Ergebnissen anderer Studien, als sicher und wirksam bezeichnet werden.

**Schlüsselwörter** Arthrose, intra-artikuläre Hyaluronsäure, Wirksamkeit, Sicherheit, mittelüberdauernde Wirkung.

**Summary** Specialist associations recommend intra-articular hyaluronic acid (HA) for the treatment of osteoarthritis of the knee since the benefits of the substance in this indication have been confirmed by numerous randomised, controlled, clinical trials. In contrast to such studies, patient groups in observational studies are not selected by strict inclusion and exclusion criteria, but are instead treated according to routine therapeutic practice, without any specific guidelines. In this observational study, we report the results of 109 patients treated with three to five intra-articular injections of HA (Ostenil) because they required specialist treatment for significant pain and the resulting functional restrictions caused by osteoarthritis of the knee and other joints. A high percentage of the patients (88.8%) benefitted from this treatment (Clinical Global Impression, CGI). Patients with less severe radiological findings and those who received five instead of three injections reacted especially positively to this treatment. The results continued to improve at four weeks after the final injection. No side effects that could be attributed to the product under investigation were observed. The intra-articular hyaluronic acid (Ostenil) used in this observational study under the conditions of everyday practice may – as also shown by a survey of the results of other studies – be described as safe and effective.

**Key words** Osteoarthritis, intra-articular Hyaluronic acid, efficacy, safety, carry-over effect

Die Osteoarrose ist die weltweit häufigste Gelenkerkrankung. Die Prävalenz der Arrose steigt mit dem Alter, und da der Anteil älterer Menschen in der Bevölkerung Westeuropas beständig wächst, führt dies zu einer zunehmenden Belastung des Gesundheitssystems. Unter den großen gewichttragenden Gelenken ist das Kniegelenk am häufigsten von arthrotischen Veränderungen betroffen. Epidemiologische Studien sehen eine Prävalenz der Gonarthrose zwischen 12,2% (bei Männern einer „jüngeren“ Population) bis 60% (bei Frauen einer „älteren“ Population) (Engelhardt M 2003).

Patienten mit einer Arrose des Kniegelenks leiden nicht allein unter, gegebenenfalls belastungsabhängigen, Schmerzen im betroffenen Gelenk, sondern in fortgeschrittenen Stadien auch unter beträchtlichen Einschränkungen ihres physischen Aktionsradius und der selbstbestimmten Lebensführung.

Ärztliche Fachgesellschaften empfehlen ein dem jeweiligen Status der Erkrankung angepasstes, stufenweises therapeutisches Vorgehen mit adäquaten konservativen Maßnahmen wie physikalischer Therapie, oralen Analgetika, nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und intra-artikulären Glukokortikoiden. Am Ende der Arrosekarriere stehen die Gelenklavage und der Gelenkersatz. Wenn physikalische Maßnahmen und Arzneibehandlung nicht mehr hinreichend wirken oder wenn die Anwendung von NSAR und Kortikoiden nur eingeschränkt möglich oder kontraindiziert ist, kommt die intra-artikuläre Verabreichung exogener Hyaluronsäure in Frage (American College of Rheumatology 2000).

In der Physiologie des Gelenks spielt die endogene Hyaluronsäure, welche in den Chondrozyten des Gelenkknorpels und den Synoviozyten der Gelenkkinnenhaut synthetisiert wird, eine ganz wesentliche Rolle. 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 typische Viskosität, sie wirkt hier wie ein Stoßdämpfer und, wegen ihres dichten Netzes aus Makromolekülen, wie ein Molekularsieb, welches die Diffusion von Metaboliten und Kataboliten des Knorpelstoffwechsels durch den Gelenkspalt erlaubt, jedoch die freie Passage von Entzündungsmediatoren und -zellen unterbindet (Balazs et al., 1993). Schließlich scheint HS die Schmerzrezeptoren der Synovialmembran gegen Schmerzinduktoren abzuschirmen (Gotoh S et al., 1988; Gotoh S et al., 1993).

Bei der Arrose ist die endogene HS im Gelenkraum qualitativ (durch Depolymerisation) und quantitativ reduziert. Diese Tatsache bildete das Rationale für eine Aufbesserung (Viskosupplementierung) der endogenen durch exogene Hyaluronsäure, welche durch Injektion in den Gelenkspalt des betroffenen Gelenks erreicht wird (Balazs EA et al., 1993).

**Studienmethode** Die hier beschriebene Anwendungsbeobachtung (AWB) diente der Sammlung von Erkenntnissen bei der Verwendung des zertifizierten Medizinproduktes Ostenil® und der Beschreibung von Behandlungsmaßnahmen während seiner routinemäßigen Anwendung durch die teilnehmenden Ärzte.

Die Patienten wurden mit dem zertifizierten Medizinprodukt Ostenil® Fertigspritzen zu 20 mg / 2,0 ml (TRB Chemedica AG, Haar) behandelt. Die fermentative Hyaluronsäure in Ostenil® besitzt ein mittleres Molekulargewicht von 1,6 Millionen Dalton. Die Fertigspritzen werden im Sterilbeutel eingesiegelt autoklaviert, damit sind sowohl der Inhalt als auch die Oberfläche der Fertigspritze steril. Die Behandlung erfolgte unter Beachtung der Gebrauchsinformation und bestand in drei bis fünf Injektionen von Ostenil®, welche in wöchentlichen Abständen in das zu behandelnde Gelenk eingebracht wurden.

## Visitendaten und Parameter

V1 Tag 1 (Baseline)	V2 Tag 7	V3 Tag 14	V4 Tag 21	V5 Tag 28	V6 1 Woche nach Behandlungsende	V7 4 Wochen nach Behandlungsende
● Anamnese, Befund	● Gelenkbeweglichkeit	● Gelenkbeweglichkeit	● Gelenkbeweglichkeit	● Gelenkbeweglichkeit	● WOMAC	● WOMAC
● WOMAC	● Sicherheit (unerwünschte Ereignisse)	● Gelenkbeweglichkeit	● Gelenkbeweglichkeit			
● Gelenkbeweglichkeit					● Wirksamkeit (Schmerz)	● Wirksamkeit (Schmerz)
● Wirksamkeit (Schmerz)	● 2. Injektion	● 3. Injektion	● 4. Injektion	● 5. Injektion	● Verträglichkeit	● Verträglichkeit
● 1. Injektion					● Sicherheit (unerwünschte Ereignisse)	● Globale Therapiebewertung (CGI)
						● Sicherheit (unerwünschte Ereignisse)

Tab. 1: Visitendaten und Parameter.

### Untersuchungszeitpunkte und Behandlungsplan

Tabelle 1 zeigt, daß die Patienten, je nach Anzahl der verabreichten Injektionen, bis zu 7 Arztvisiten hatten. Sämtliche Injektionen erfolgten nach der Befunderhebung und nahmen damit keinen direkten Einfluss auf den jeweiligen Befund.

Visite 1 (V1) diente der Erhebung des Ausgangsbefundes und der ersten Injektion des Prüfproduktes, die Visiten 2-5 der Verlaufskontrolle und weiterer Injektionsbehandlung, während die Visiten 6 und 7 (eine bzw. vier Wochen nach der letzten Injektion) für die Verlaufskontrolle nach Abschluß der Injektionsbehandlung und zur Erhebung eines etwaigen mittelüberdauernden Behandlungseffektes (carry-over-Effekt) angesetzt wurden. Die Endergebnisse von Patienten, welche lediglich drei Injektionen erhielten und damit eigentlich insgesamt nur fünf Visiten beim Prüfarzt hatten, werden ebenfalls unter den Visiten 6 und 7 aufgeführt.

Die für eine Arthrose typischen Beschwerden und Einschränkungen wurden anhand des Patientenfragebogens WOMAC-Arthrose-Index (Western Ontario MacMaster Questionnaire; Bellamy N et al 1988; Stucki G et al. 1996) erfasst. Der Fragebogen enthält fünf Fragen zur subjektiven

Schmerzwahrnehmung (WOMAC A – Schmerz), zwei Fragen zur Beurteilung der Gelenksteife (WOMAC B – Gelenksteife) und siebzehn Fragen zur Einschätzung der Kniegelenkfunktion (WOMAC C – Gelenkfunktion). Für diese Subskalen wie auch für den WOMAC-Gesamtscore gibt es Ausgangsdaten aus Visite 1 (vor der ersten Injektion) sowie Daten aus den Folgevisiten V6 und V7.

Die Beurteilung der Gelenkbeweglichkeit (Funktionalität) durch den Patienten wurde zu allen Zeitpunkten von V1 bis V7 anhand einer Ordinalskala erhoben.

Ebenfalls anhand von Ordinalskalen erfolgte, durch Arzt und Patient, eine Beurteilung der Schmerzintensität zu den Visiten V1, V6 und V7, sowie der Verträglichkeit an den Folgevisiten V6 und V7.

Die globale Therapiezufriedenheit wurde durch Arzt und Patienten während der Schlußvisite V7 bewertet.

Zur Überprüfung der Sicherheit des verwendeten HS-Präparates wurden die Patienten an allen der ersten Injektion folgenden Visiten (V2-V7) zum etwaigen Auftreten unerwünschter Ereignisse befragt.

**Statistische Auswertung** Zum Nachweis der statistischen Relevanz der Ergebnisse wurde sowohl jedes Einzel-

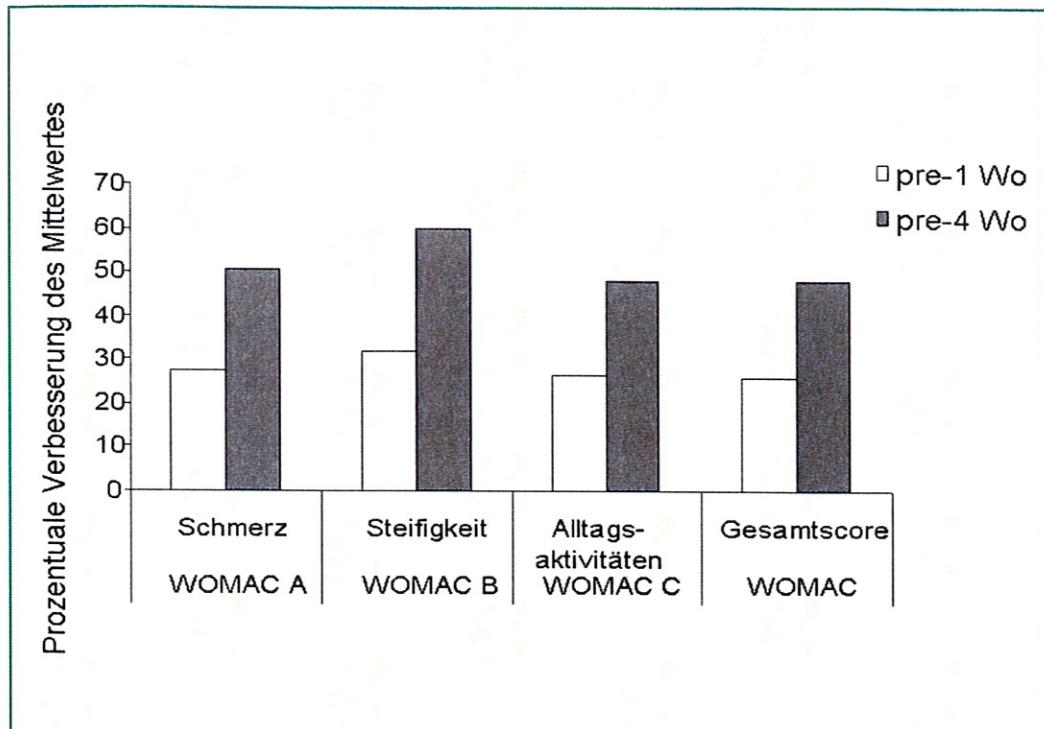


Abb.1: Befundbesserung im WOMAC Arthroseindex (Gesamtscore und Subskalen) 1 und 4 Wochen nach der letzten Ostenil-Injektion.

Item des WOMAC Index als auch der WOMAC-Summenscore aus den drei Teilen WOMAC A, B und C unter Anwendung des einseitigen Wilcoxon (Pratt)-Test (Wilcoxon Test für die Analyse „innerhalb einer Gruppe“) auf Verbesserung getestet. Die Ergebnisse sind eindeutig: sämtliche p-Werte wurden als  $< 0.0001$  errechnet. Es ist anzumerken, dass dieses Resultat wegen des Fehlens einer Kontrollgruppe nicht als „statistisch signifikant“ bezeichnet werden kann. Es ist jedoch korrekt, einen von den Studienärzten und den Patienten dokumentierten deutlichen Rückgang der Arthrosebeschwerden unter der Injektionsbehandlung als eine „signifikante Verbesserung“ darzustellen.

## Studienergebnisse

### Patientendaten

Insgesamt 154 Patienten waren in die Studie aufgenommen worden. Bei 140 Patienten wurde das Kniegelenk behandelt, bei sieben die Schulter, bei vier das obere Sprunggelenk und bei drei Patienten das Hüftgelenk.

Nach Abschluß der Studie lagen vollständige Daten vor von insgesamt 109 Patienten (57 w, 52 m) im mittleren Alter von  $61,0 \pm 13,2$  Jahren, mit einer Körpergröße von  $170,0 \pm 10,1$  cm und einem mittleren Körpergewicht von  $77,0 \pm$

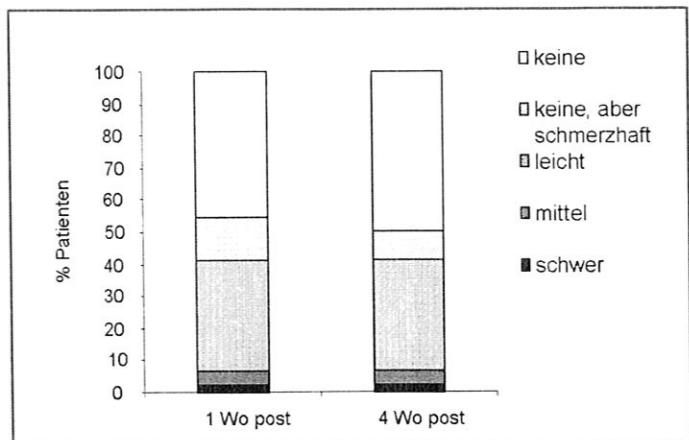
13,1 kg sowie einem BMI von 26,5.

Der Arthrosegrad nach Kellgren war folgendermaßen verteilt: Grad 0 (kein röntgenologischer Befund) bei 5,5%, Grad 1 bei 19,3%, Grad 2 bei 34,9%, Grad 3 bei 27,5% und Grad 4 (maximale Gelenkdestruktion) bei 12,8% der Patienten. 15 (13,8%) Patienten hatten drei und 94 (86,2%) der Patienten 5 Injektionen in das zu behandelnde Gelenk erhalten. 14 Patienten wurden zum ersten Mal wegen Arthrosebeschwerden behandelt und 59 Patienten erhielten vor der HS-Injektion eine Lokalanästhesie. Eine medikamentöse oder physikalische Begleitbehandlung erhielten 60 Patienten.

### WOMAC-Arthroseindex

Der WOMAC-Gesamtscore (bestehend aus den Subskalen WOMAC A+B+C) verbesserte sich im Studienverlauf von im Mittel  $58,5 (\pm 20,9)$  Punkten vor Behandlung auf  $69,6 (\pm 19,8)$  Punkte eine Woche (V6) und auf  $77,6 (\pm 19,1)$  Punkte vier Wochen (V7) nach der letzten Injektion. Zu diesem Gesamtergebnis tragen die Subskalen in jeweils ähnlichem Umfang bei: die Subskala „Schmerz“ (WOMAC Teil A) mit einem Verlauf im Mittel von  $58,8$  (V1),  $70,5$  (V6) und  $78,7$  (V7) Punkten, die Subskala „Steifigkeit“ (WOMAC Teil B) mit  $56,7$ ,  $67,7$  und  $76,2$  Punkten sowie die Subskala „Alltagsaktivitäten“ (WOMAC Teil C) mit  $58,6$ ,  $69,6$  und  $77,4$

**Abb.2: Einschränkung in der Gelenkbeweglichkeit 1 Woche und 4 Wochen nach Behandlung.**



Punkten. Abb. 1 stellt die erzielte Befundbesserung grafisch dar.

Vier Wochen nach der letzten Injektion ist nach Einschätzung des Arztes bei 85,8% der Patienten eine Befundbesserung eingetreten, während 83,5% der Patienten eine Befundbesserung angeben. Eine stratifizierende Betrachtung zum Einfluß des Arthrosegrads nach Kellgren auf den WOMAC-Gesamtscore ergab eine Befundbesserung bei 100,0 % (Grad 0), 95,2 % (Grad 1), 100,0 % (Grad 2), 96,7 % (Grad 3) und 75,0 % (Grad 4) der Patienten.

#### **Eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit**

Die Befundung von Einschränkungen der Gelenkbeweglichkeit erfolgte zu sämtlichen Zeitpunkten (V1-V7): sie wurde anhand einer 5-stufigen Ordinalskala (1 = keine / 2 = keine, aber schmerhaft / 3 = leicht / 4 = mittel / 5 = schwer) bewertet.

Die Zahl der Patienten, welche keinerlei Einschränkungen zu beklagen hatten, stieg von anfänglichen 7,3% auf 50,0% zum Zeitpunkt V7. Die deutlichste Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit bei der Gesamtklientel trat von V5 (Zeitpunkt der letzten Injektion) auf V6 (eine Woche nach der letzten Injektion) ein, nämlich von anfänglich 29,3% auf dann 45,3% der Patienten. Abb. 2 stellt den Befund für die Gesamtklientel eine (V6) und vier (V7) Wochen nach der letzten Injektion grafisch dar.

Die Gruppe der Patienten mit einer mittleren Beweglichkeitseinschränkung (Score 4) verzeichnete die stärkste Abnahme, nämlich von anfänglich 33,9% (bei V1) auf 4,7% 4 Wochen nach Behandlungsende (V7).

Bei einer stratifizierenden Betrachtung der Behandlungsergebnisse (von V1 bis V7) nach dem Röntgenbefund des

Gelenks findet sich eine Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit bei 83,3% (Kellgren Grad 0), 61,9% (Grad 1), 62,2% (Grad 2), 75,9% (Grad 3) und 45,5% (Grad 4) der Patienten. Bei keinem Patienten trat eine Verschlechterung der Gelenkbeweglichkeit ein.

#### **Wirksamkeitsbeurteilung (Schmerz) durch Arzt und Patient**

Während der WOMAC A-Schmerzscore die Entwicklung der Schmerzsymptomatik mittels einer metrischen Skala quantifiziert, erfolgte diese Beurteilung der Wirksamkeit durch den Patienten und den behandelnden Arzt (A) zusätzlich anhand einer 5-stufigen Ordinalskala mit folgenden Kategorien: 1 = keine, 2 = leichte, 3 = mäßige, 4 = starke, 5 = unerträgliche Schmerzen.

Im Vergleich zum Ausgangsbefund erfuhren 73,4% (A: 75,7%) der Patienten bereits 1 Woche nach Behandlungsende (V6) eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik, nach 4 Wochen (V7) waren es sogar 83,5% (A: 85,8%). Bei einer stratifizierenden Auswertung zum Einfluss des röntgenologischen Befunds auf die Schmerzsymptomatik bei V7 fand sich eine Verbesserung bei 83,3% (Kellgren Grad 0), 90,5% (Grad 1), 89,5% (Grad 2), 86,7% (Grad 3) und 41,7% (Grad 4) der Patienten. Eine Verschlimmerung seiner Beschwerden erfuhr kein Patient.

Während vor Behandlungsbeginn lediglich 6,4% der Patienten (A: 9,3%) „keine“ oder „leichte“ Schmerzen hatten, stieg dieser Patientenanteil auf 47,7% (A: 55,6%) bei V6 und 74,3% (A: 77,6%) bei V7 an. Der Anteil von Patienten, welche ihre Schmerzen als „stark“ oder „unerträglich“ beurteilten, ging andererseits von anfänglich 51,4% auf 10,1% (V6) bzw. 8,3% (V7) zurück. Die Beurteilung durch den Arzt (V1:

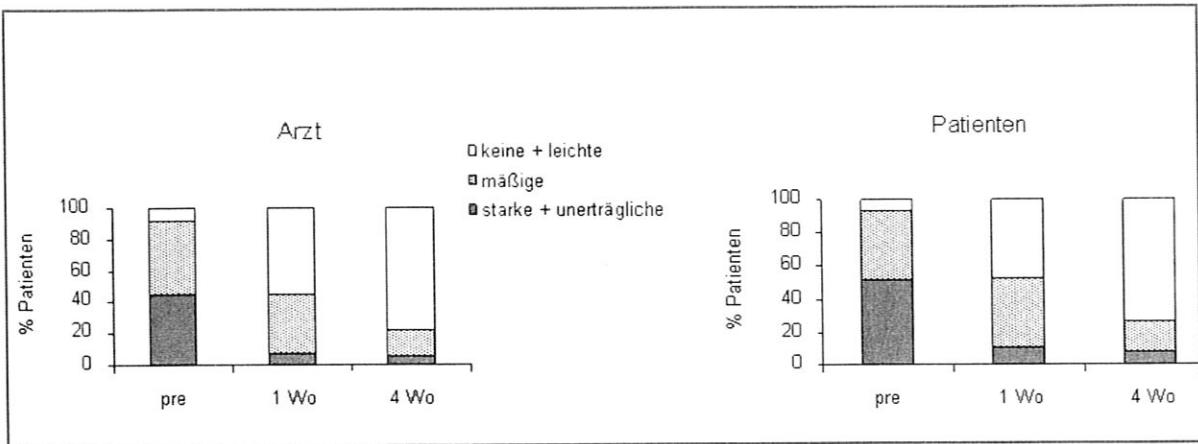


Abb. 3:  
Beurteilung der Schmerzsymptomatik durch Arzt und Patient im Studienverlauf.

44,4%; V6: 7,4%; V7: 5,6%) fällt vergleichbar aus. Die grafische Darstellung dieser Befunde findet sich in Abb. 3.

#### Verträglichkeitsbeurteilung durch Arzt und Patient

Für die Verträglichkeitsbewertung wurde zu den Zeitpunkten V6 und V7 auf mögliche lokale Reaktionen (wie Schmerzen, Rötung, Schwellung) am behandelten Gelenk geachtet und diese gegebenenfalls durch den Arzt und den Patienten anhand einer Ordinalskala (1 = keine, 2 = leichte, 3 = mäßige, 4 = starke Reaktionen) beurteilt.

Arzt und Patienten kamen übereinstimmend zu dem Urteil, daß sich an V6 bei 91,7% und an V7 bei 94,5% der Patienten keinerlei Reaktionen auf die Behandlung fanden. Für die bei den übrigen Patienten aufgetretenen Begleiterscheinungen wurde kein Kausalzusammenhang zum eingesetzten Produkt gesehen.

#### Gesamteindruck des Arztes und des Patienten

Der Gesamteindruck zum Behandlungserfolg (Clinical Global Impression, CGI) wurde mittels einer Ordinalskala (1 = sehr gut, völlige Beschwerdefreiheit / 2 = gut, deutliche Besserung / 3 = befriedigend, geringfügige Besserung / 4 = ohne Erfolg, gleich bleibend / 5 = Verschlechterung) sowohl durch den Arzt als auch durch den Patienten bewertet. Die Gesamteinschätzung durch den Patienten entsprach im Wesentlichen jener durch den Arzt (A).

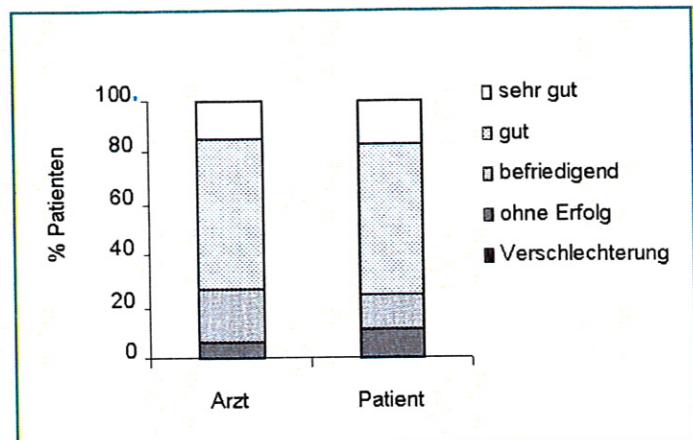
4 Wochen nach Behandlungsende (V7) hatten insgesamt 75,7% der Patienten (A: 72,9%) einen „guten“ bis „sehr guten“ Gesamteindruck von der Behandlung. Als „befriedigend“ bewerteten 13,1% (A: 21,5%) die Behandlung. Lediglich bei 11,2% (A: 5,6%) blieb die Therapie ohne Erfolg, kein Patient erfuhr durch die Behandlung eine Verschlim-

merung seiner Beschwerden (Abb. 4).

Den günstigsten CGI-Mittelwert (1,97) konnte man in der Gruppe der Patienten mit einem Kellgren-Grad von 2 beobachten, den am wenigsten günstigen (3,08) in der Gruppe mit einem Kellgren-Grad von 4.

**Diskussion** Nichtinterventionelle Studien werden oftmals kritisch betrachtet, verfolgen jedoch einen wesentlichen Auftrag. Kontrollierte klinische Studien beinhalten strikte Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten und beschreiben dadurch die Wirksamkeit und Sicherheit von Prüfprodukten oder Behandlungsverfahren an selektierten Patientengruppen. In solchen Studien erhobene Erkenntnisse sind nicht immer in allen Aspekten auf den therapeutischen Alltag übertragbar. Des Weiteren sind sie kaum geeignet zur Aufdeckung seltener Produktnebenwirkungen und möglicher Risiken, welche sich aus dem Patientenalter, den Begleiterkrankungen oder aus Interaktionen mit Begleitbehandlungen ergeben können. Anwendungsbeobachtungen hingegen beschreiben die Wirkungen von Behandlungsverfahren bei einem breit gefächerten Patientenkollektiv unter Praxisbedingungen und dienen damit, in der Zusammenschau mit Daten aus einem Nebenwirkungsmeldesystem, auch der Einschätzung des Nutzens und möglicher Behandlungsrisiken nach der Marktführung eines Produktes oder Verfahrens (BfArM 2007). Die in dieser Anwendungsbeobachtung an nicht selektierten Patienten erhobenen Daten weisen das Prüfprodukt als eine sichere und wirksame Behandlungsoption aus. Die anhand validier Instrumente erhobenen Befunde zeigen, dass ein hoher Prozentsatz der behandelten Patienten ganz allgemein einen deutlichen Nutzen aus der intra-artikulären Verabreichung von HS zog. Schon aus einer relativ niedrigen Patientenzahl ergeben sich zudem Hinweise darauf, dass Patienten mit einem geringer ausge-

Abb.4: Globale Therapiebewertung bei Studienende.



prägten röntgenologischen Befund und solche, welche mit fünf anstelle von drei Injektionen behandelt wurden, in größerem Ausmaß von der Behandlung profitieren. Des Weiteren scheint schon am Ende der relativ kurzen Nachbeobachtungszeit von vier Wochen nach der letzten Injektion ein die unmittelbare Behandlungsphase überdauernder günstiger Effekt auf. Dieser Carry-over-Effekt von HS wurde in zahlreichen kontrollierten Studien belegt und für das Prüfprodukt Ostenil vor allem an Patienten mit Coxarthrose (Braun M et al. 2002) und Gonarthrose (Mathies B 2004) beschrieben. Diese Untersucher fanden, dass selbst Patienten, welche die Kriterien für einen Gelenkersatz erfüllen, noch mehrere Monate ohne diesen Eingriff leben konnten. Bellamy N et al. (2006) folgerten im Rahmen eines der Parteien unverdächtigen Cochrane-Reviews, dass HS im Vergleich zu intra-artikulären Kortikoiden, deren – insbesondere entzündungshemmende – Wirkung im allgemeinen nicht angezweifelt wird, wohl einen späteren Wirkungseintritt aufweist, andererseits jedoch einen länger andauernden Carry-over-Effekt.

Der ausgeprägte mittelüberdauernde Effekt von intra-artikulärer HS wurde auch von verschiedenen Kostenträgern aufgegriffen. Jüni P et al. (2007) veröffentlichten die Ergebnisse der von der Schweizer Sozialversicherung unterstützten vergleichenden SWISSCOT-Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit dreier HS-Produkte (darunter Ostenil®), welche sich im Molekulargewicht der Wirksubstanz unterschieden, in der Behandlung der Gonarthrose. Interessanterweise ergaben sich sechs Monate nach der Behandlung keine signifikanten Unterschiede in der mittels dreier Injektionen erreichten Besserung der Beschwerden, wohl aber in deren Verträglichkeit: eine hochmolekulare quer verzweigte Hyaluronsäure verursachte in einem zweiten Behandlungszyklus eine deutlich

höhere Rate an Begleitwirkungen. Da die Wirtschaftlichkeit der Gonarthrose-Behandlung in Frankreich von einem speziellen Komitee (CEPS) bewertet wird, wurde eine offene Studie zur Erfassung und vergleichenden Bewertung der über einen Zeitraum von sechs Monaten entstehenden Behandlungskosten für ein niedermolekulares HS-Produkt durchgeführt (Mazieres et al., 2007). Es ergab sich im Vergleich zu den vor der Injektionsbehandlung entstandenen Kosten eine erhebliche Kosteneinsparung. Von 296 in der Wirksamkeits- und Sicherheits-Auswertung berücksichtigten Patienten schieden lediglich drei Patienten nach dem Auftreten von Begleitwirkungen aus der Studie aus (Befundverschlechterung, Gelenkersatz erforderlich, Hautreaktion an der Injektionsstelle).

Da inzwischen verschiedene HS-Produkte angeboten werden, sei hier noch darauf hingewiesen, dass Produkte mit HS aus Fermentation im mittleren Molekulargewichtsreich (MG zwischen 1 und 2 Millionen Dalton), welche in der Endverpackung hitzesterilisiert wurden, aus Gründen ihrer Wirksamkeit und Sicherheit bevorzugt eingesetzt werden sollten (Engelhardt M. 2003).

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

## Literatur

1. American College of Rheumatology (ACR), Recommendations for the Medical Management of Osteoarthritis of the Hip and Knee, *Arthritis and Rheumatism* (2000), 43: 1905-1915
2. Balasz EA, Denlinger JC, Viscosupplementation: A New Concept in the Treatment of Osteoarthritis, *J Rheumatol* (1993) 20 (39): 3-9
3. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW: 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* (1988) 15:12
4. 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
5. BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte): Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen vom 12 November 1998.
6. Braun M, Grönemeyer DH, Schirp S, CT-guided intra-articular Sodium Hyaluronate Injections for Severe Osteoarthritis of the Hip. Abstract presented at the 88th Scientific Assembly and Annual Meeting of The Radiological Society of North America (RSNA), December 1-6, 2002
7. Engelhardt M, Epidemiologie der Arthrose in Westeuropa, *Zeitschrift für Sportmedizin* (2003) 54 (6): 171-175
8. Engelhardt M, Die intraartikuläre Hyaluronsäurebehandlung der Arthrose, *Zeitschrift für Sportmedizin* (2003) 54 (6): 205 - 208
9. 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
10. 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): 817-822
11. Jüni P, Reichenbach St, Trelle S, Tschannen B, Wandel S, Jordi B, Züllig M, Guetg R, Häuselmann HJ, Schwarz H, Theiler R, Ziswiler HR, Dieppe PA, Villiger PM, Egger M, Efficacy and Safety of Intraarticular Hylan or Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee, A Randomized Controlled Trial, *Arthritis & Rheumatism* (2007) 56 (11): 3610-3619
12. Mathies B, Effect of Ostenil in delaying total knee replacement. An open, pilot. Phase III study. International Cartilage Repair Society. 5th Symposium Gent (Belgium) 2004 May 26-29, Abstract
13. Mazieres B, Bard H, Ligier M, Bru I, Giret d'Orsay G, Le Pen C: Medico-economic evaluation fo hyaluronic acid for osteoarthritis in everyday practice: The MESSAGE study, *Joint Bone Spine* (2007) 74: 453 – 460
14. Stucki G, Meier D, Stucki S, Michel BA, Tyndall AG, Dick W, Theiler R: Evaluation einer deutschen Version des WOMAC (Western Ontario und McMaster Universities) Arthroseindex, *Z.Rheumatologie* (1996) 55:40-49