

M. Engelhardt

Die intraartikuläre Hyaluronsäurebehandlung der Arthrose

Intraarticular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis

Orthopädische Klinik, Städtische Kliniken Bielefeld

Zusammenfassung

Das Biopolymer Hyaluronsäure (HS) ist eine wesentliche Komponente für die Struktur und Funktion von Synovialgelenken. Da degenerative und entzündliche Prozesse eine quantitative und qualitative Veränderung der endogenen HS-Konzentration und Struktur auslösen, wurde das therapeutische Konzept der Viskosupplementierung mit exogener HS entwickelt. Fachgesellschaften empfehlen intraartikulär HS bereits in einem frühen Arthrostadium, weil schon wenige Injektionen eine rasch einsetzende und lange Zeit anhaltende Besserung von Schmerzen und Bewegungseinschränkung bewirken können. Die Nutzen-Risiko-Einschätzung für intraartikuläre HS ist positiv.

Schlüsselwörter: Hyaluronsäure, Arthrose, intraartikuläre Injektion

Summary

The biopolymer Hyaluronic acid (HA) plays an important role in the structure and function of synovial joints. As degenerative and inflammatory mechanisms may alter the quantity and quality of endogenous HA, a therapeutic concept of viscosupplementation by exogenous HA has been established. Medical societies propose intra-articular HA already in early osteoarthritis, because even a few injections may exert an immediate and long-lasting beneficial effect on pain and impaired joint function. The risk-benefit evaluation of intra-articular HA leads to a positive result.

Key words: Hyaluronic acid, osteoarthritis, intra-articular injection.

Grundlagen

Hyaluronsäure ist ein Biopolymer, welches im menschlichen Organismus vor allem dort vorkommt, wo Wasser gespeichert und Grenzflächen beschichtet werden müssen. So findet sich dieser hochmolekulare Aminozucker, der aus sich wiederholenden Molekülsequenzen von N-Azetylglykosamin und Glukuronsäure besteht, etwa im Kammerwasser und im Glaskörper des Auges, in der Grundsubstanz der Haut und in den Synovialgelenken. Hier gibt es zwei Syntheseorte für endogene Hyaluronsäure: die Chondrozyten im bradytrophen Knorpelgewebe und fibroblastenähnliche Synoviozyten in der Grenzschicht der Synovialmembran. Die Knorpelmatrix enthält neben den Kollagenfasern hochmolekulare Aggregate aus Proteoglykanen und Hyaluronsäure, welche in dieser Struktur gleichsam das Rückgrat bildet. Die Speicherung großer Volumina von Wasser und deren reversible Freisetzung aus der Bindung an Hyaluronsäure bei Belastung bilden die Basis für die Elastizität des Gelenkknorpels. Hyaliner Knorpel ist zudem, zur Vermeidung von Friktionen während der Gelenkbewegung, mit einer Oberflächenschicht von Hyaluronsäure ausgestattet. Die Synovialflüssigkeit enthält 0,3-0,4% endogene Hyaluronsäure, welche die Viskosität dieser Gelenkschmiere determiniert. Die netzartige Anordnung ihrer Makromoleküle in der Synovialflüssigkeit verleiht der Hyaluronsäure zusätzlich die Funktion eines Siebes oder Filters, das die freie Passage von Entzündungsmolekülen und -zellen

durch den Gelenkspalt unterbindet, dabei aber die Diffusion von Metaboliten für den Knorpelstoffwechsel erlaubt. Schließlich ist die Grenzschicht der Synovialmembran samt der eingelagerten Nozizeptoren mit Hyaluronsäure beschichtet.

Da die im Rahmen einer Arthrose ablaufenden degenerativen und entzündlichen Prozesse nachweislich die Quantität (Konzentrationsabfall) und die Qualität (Molekulargewichtsabfall) der Hyaluronsäure in der Synovialflüssigkeit verändern (14) und die Oberflächenschicht des Gelenkknorpels zerstören, wurde das Konzept der Viskosupplementierung durch Verabreichung exogener Hyaluronsäure entwickelt – eine klassische Substitutionstherapie. Zahlreiche kontrollierte tierexperimentelle Studien zeigen, dass die Entwicklung einer Arthrose aus der Destabilisierung des Gelenks, etwa nach Kreuzbanddurchtrennung oder Meniskusresektion, durch exogene Hyaluronsäure verzögert, weitgehend verhindert oder gar partiell zurückgebildet werden kann: dies lässt sich anhand morphologischer, histologischer und biochemischer Befunde aus dem Gelenkknorpel, der Synovialflüssigkeit und der Synovialmembran belegen (3,17).

Indikationen für intraartikuläre Hyaluronsäure

Grundsätzlich eignet sich intra-artikuläre Hyaluronsäure zur symptomatischen Behandlung sämtlicher arthrotisch verän-

derter Gelenke und der Nutzen für den Patienten liegt darin, dass schon wenige Injektionen (drei bis fünf in wöchentlichen Abständen) eine langanhaltende Besserung von Schmerzen und Funktionseinschränkungen bewirken kön-

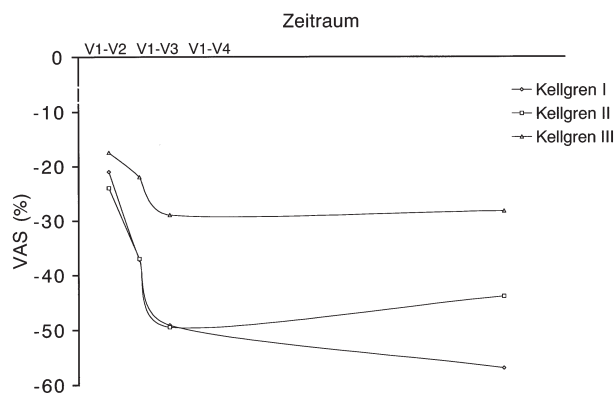


Abbildung 1: Prozentuale Abnahme der Schmerzen im zeitlichen Verlauf nach HS-Applikation in Abhängigkeit vom radiologischen Arthrosestadium (VAS=visuelle Analogskala), V1=Tag der 1. Injektion, V2 = Tag der 2. Injektion (1 Woche nach V1), V3 = Tag der 3. Injektion (2 Wochen nach V1), V4 = 1 Woche nach letzter Injektion (in der Regel V3), V5 = 12 Wochen nach der letzten Injektion

nen (11). Es ist jedoch zu beachten, dass nicht alle im Markt befindlichen Hyaluronsäureprodukte für die Behandlung sämtlicher Gelenke zugelassen sind. Die Behandlung der Gonarthrose mit intraartikulärer Hyaluronsäure zählt inzwischen für einige Fachgesellschaften wie die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC), den Berufsverband der Fachärzte für Orthopädie (BVO), das American College of Rheumatology (ACR) und die European League Against Rheumatism (EULAR) zu den Standardmaßnahmen (15). Das ACR beispielsweise empfiehlt intraartikulär Hyaluronsäure bereits bei jenen Gonarthrose-Patienten, welche nicht oder nicht hinreichend auf nichtpharmakologische Maßnahmen und/oder Paracetamol ansprechen (2). Besonders vorteilhaft sei die Substanz, wenn NSAR oder Cox-2-Inhibitoren kontraindiziert sind (multimorbide ältere Patienten!) oder keine hinreichende Wirkung bzw. unerwünschte Wirkungen zeigen. Veröffentlichte Daten zum Nutzen intraartikulärer Hyaluronsäure liegen zudem über die Behandlung weiterer großer Gelenke (wie Hüfte und Schulter) (5,16) sowie für kleinere Gelenke (6,18), wie das Kniegelenk, das Daumensattelgelenk oder die Facettengelenke der Lendenwirbelsäule vor. Bei einer Stratifizierung des Patientengutes nach Arthrosegrad (18) zeigt sich, dass Patienten mit mittelgradigen röntgenologischen Veränderungen (Kellgren I und II) die größte Abnahme der Arthroseschmerzen erfahren können (Abb. 1). Intraartikuläre Hyaluronsäure wird aber andererseits auch eingesetzt, um einen anstehenden TEP-Eingriff hinauszuzögern, zumal wenn es sich um jüngere Patienten handelt.

Wie vorgehen?

Die eindeutige Diagnose einer Osteoarthrose mittels klinischer und röntgenologischer Diagnostik oder nach Feststellung des Ausmaßes der Knorpelschädigung im Rahmen einer

arthroskopischen Operation ist unbedingte Voraussetzung für die intraartikuläre Hyaluronsäurebehandlung. Bei einer rheumatoiden Arthritis sind die Aussichten auf einen zufriedenstellenden Behandlungserfolg gering und bei Kristallopathien (wie der Gicht oder der Pseudogicht) kann allein die Invasivität der Behandlung zu einer Exazerbation der Schmerzsymptomatik führen. Das Vorgehen bei intraartikulären Injektionen sollte den Empfehlungen der Fachgesellschaften folgen (4). Davon seien hier die wesentlichen all-

gemeinen Kontraindikationen (Hautschäden und Hauterkrankungen in der Umgebung der Injektionsstelle) und die strikte Beachtung der Asepsis bzw. der Desinfektion der Injektionsstelle im Sprüh- oder Wischverfahren besonders hervorgehoben. Bei korrektem Vorgehen ist das Risiko einer Gelenkinfektion durch intraartikuläre Hyaluronsäure gering, zumal die Substanz keine immunosuppressiven Eigenschaften hat. Die Wahl der geeigneten Injektionskanüle hängt von der Größe des zu behandelnden Gelenks ab und kann bei 21 Gauge für größere Gelenke und bei 25 oder 30 Gauge für kleinere Gelenke liegen. Zu beachten ist auch eine ausreichende Länge

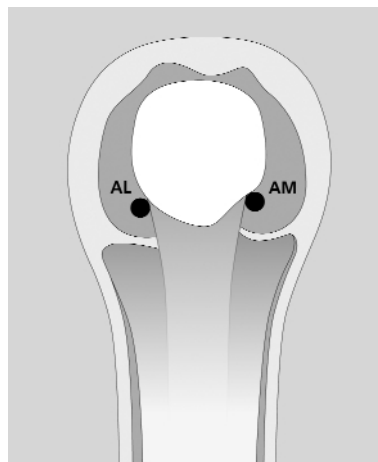


Abbildung 2a: Schematische Darstellung des anterolateralen und des anteromedialen Zugangs zum Kniegelenk.

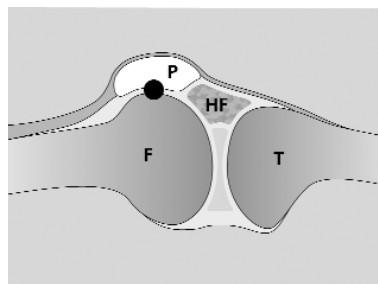


Abbildung 2b: Bei einem "trockenen" Kniegelenk empfiehlt sich die retropatellare Injektion bei lateralem Zugang (F = Femur, T = Tibia, P = Patella, HF = Hoffa-Fettkörper).

der Kanüle. In aller Regel bestehen je Gelenk unterschiedliche Optionen für die korrekte Führung der Kanülenspitze in die Gelenkkapsel und damit für die Aspiration eines Ergusses bzw. die Injektion der exogenen Hyaluronsäure. Eine aktuelle Studie untersuchte den bestmöglichen Zugang in ein "trockenes" Kniegelenk, bei welchem eine kontrollweise Aspiration von Synovialflüssigkeit in die Spritze nicht möglich ist (9). Die Kontrastmittelkontrolle zeigte, dass die anterolaterale (mit 71%) und die anteromediale (mit 75%) Injektion (Abb. 2a) weniger "treffsicher" sind als der laterale Zugang in Höhe der Patellamitte mit 93% (Abb. 2b). Damit könne vor allem die mitunter schmerzhafteste Injektion von Lösung in den Hoffa-Fettkörper vermieden werden. Bei dieser, wie bei allen übrigen Injektionsvarianten empfiehlt sich, den Patienten in Rückenlage mit gestrecktem Kniegelenk zu behandeln. Während die intrakapsuläre Injektion exogener Hyaluronsäure naturgemäß eine Voraussetzung für deren

therapeutische Wirkung darstellt, sind die Folgen einer akzentuellen Injektion in das umliegende Gewebe wenig gravierend: sie beschränken sich im allgemeinen auf ein Druckgefühl oder auf lokale Schmerzen, welche mit der allmählichen Resorption der Lösung aus dem Gewebe zurückgehen. Je nach Gelenk und Ausprägung der Arthrosesymptomatik werden bis zu fünf Injektionen in wöchentlichen Abständen empfohlen. In der Praxis wird vielfach das Behandlungsintervall nach den ersten drei Injektionen auf zwei bis drei Wochen ausgedehnt in der Absicht, den Behandlungserfolg zu prolongieren. Ein wissenschaftlicher Beleg für diese Hypothese steht noch aus.

Ein besonderes Augenmerk richten wir auf die Auswahl eines geeigneten Hyaluronsäureproduktes: wir bevorzugen Produkte mit Wirksubstanz aus Fermentation, mit einem Indikationsclaim, welcher die Behandlung sämtlicher Gelenke erlaubt sowie in der Endverpackung autoklavierte Produkte, da sie den höchsten Sicherheitsstandard und die Anforderungen der Fachgesellschaften erfüllen. Eine exogene Hyaluronsäure von mittlerem Molekulargewicht soll zudem die Produktion endogener Hyaluronsäure (welche für den Monate andauernden carry-over-Effekt einiger weniger Injektionen verantwortlich sein könnte) am deutlichsten stimulieren (Tab. 1).

Tabelle 1: Gründe und Auswahlkriterien exogener Hyaluronsäure

- **Exogene Hyaluronsäure – weshalb?**
 - Natürliche Substitutionsbehandlung.
 - Langzeitwirkung ("carry-over-Effekt").
 - Lokale Therapie ohne systemische Wirkungen. Positive Risiko-Nutzen-Einschätzung. Von den Fachgesellschaften empfohlen.
- **Exogene Hyaluronsäure – welche?**
 - Hyaluronsäure aus Fermentation.
 - Molekulargewichtsbereich 1 – 2 Mio Dalton.
 - Zulassung für alle Gelenke vorhanden?
 - In der Endverpackung hitzesterilisiert?

Der therapeutische Nutzen

Es wurde schon darauf hingewiesen, dass intraartikuläre Hyaluronsäure Gelenkschmerzen deutlich reduzieren und damit Gelenke beweglicher machen bzw. den Aktionsradius von Patienten verbessern kann. Dieser Nutzen einer lokalen, den Gesamtorganismus nicht belastenden, Substitutionsbehandlung wird in mehr als sechzig Veröffentlichungen beschrieben. Eine aktuelle Übersicht zu diesem Thema findet sich in einer Publikation von *Knöpfel und Noack* (11). In kontrollierten Studien, meist an Patienten mit Gonarthrose, wurde beispielsweise gezeigt, dass die Wirkung weniger Injektionen von exogener Hyaluronsäure jener von Placebo signifikant überlegen ist (8), jener der Glukokortikoide überlegen oder gleichzusetzen ist (10) oder dem Effekt der täglichen Einnahme von einem Gramm Naproxen über einen Zeitraum von sechs Monaten entspricht (1). Die Begleitwirkungen der Hyaluronsäurebehandlung sind in aller Regel lokal und äußern sich in Form von passageren und sich spontan zurückbildenden Rötungen, Schwellungen und Schmer-

zen am behandelten Gelenk. Wir selbst setzen intraartikuläre Hyaluronsäure (z.B. Ostenil) seit einigen Jahren regelmäßig in der Klinik im Rahmen einer dafür anberaumten „Spritzensprechstunde“ ein. In über 95% aller Fälle injizieren wir die Hyaluronsäure bei Patienten mit 2 – 3gradigen Knorpelschäden nach arthroskopischen Operationen. Wir erzielen dabei in über 80% der Patienten sehr zufriedenstellende Behandlungsergebnisse bei Begleitwirkungen von niedriger Frequenz und wenig gravierender Ausprägung.

Neuere Studien, bei denen vor und nach Hyaluronsäurebehandlung mittels mikroarthroskopischer Techniken Proben von Gelenkknorpel und Synovialmembran entnommen wurden, belegen eine höhere Chondrozytendichte und eine verbesserte Matrixstruktur und lassen daher vermuten, dass exogene Hyaluronsäure neben der symptomatischen Wirkung strukturverbessernde Effekte zumindest im Sinne einer Verlangsamung degenerativer Vorgänge entfaltet (7,13). Des weiteren wird mitgeteilt, dass exogene Hyaluronsäure die Gelenkspaltverschmälerung verlangsamt (12). Diese Befunde führten bereits zur Klassifikation von exogener Hyaluronsäure als Disease Modifying Osteoarthritis Drug (DMOAD), die Einordnung sollte jedoch durch weitere, adäquat angelegte Studien erhärtet werden.

In der Praxis ist die Hyaluronsäuretherapie häufig jedoch mit hohen Kosten verbunden, da sie von vielen Kostenträgern (GKV) nicht als Therapiemaßnahme unterstützt wird. Die Therapie kann daher im Rahmen einer ambulanten Behandlung oft nur als Eigenleistung des Patienten durchgeführt werden.

Komplikationen vermeiden

Strikte Asepsis bei der intraartikulären Verabreichung exogener Hyaluronsäure, eine adäquate Injektionstechnik zur Vermeidung von "Para-Injektionen" und die Wahl des richtigen Hyaluronsäureproduktes gewährleisten eine weitgehend komplikationsfreie Behandlung mit diesem mittlerweile etablierten Wirkprinzip. Die geringfügigen Risiken der Behandlung werden mehr als aufgewogen durch deren beträchtlichen therapeutischen Nutzen: die Schmerzreduktion und ein verbesserter Aktionsradius mit der sich daraus ableitenden Verbesserung der Lebensqualität des Patienten.

Literatur

1. *Altman RD, Moskowitz R:* Intraarticular sodiumhyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A randomized clinical trial. *J Rheumatol* 25 (1986) 2203-2212
2. *American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines:* Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and the knee. *Arthritis & Rheumatism* 43 (2000) 1905 – 1915
3. *Asari A, Miyauchi S, Matsuzaka S et al.:* Molecular weight-dependent effects of hyaluronate on the arthritic synovium. *Arch Histol Cytol* 61 (1998) 125 – 135
4. *AWMF online- Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie (DGOT) und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie (BVO):* Empfehlung des deutschsprachigen Arbeitskreises für Krankenhaushygiene: Intraartikuläre Punktionen und Injektionen. Stand 13.07.1998. awmf@uni-duesseldorf.de

5. *Bragantini A, Molinaroli F*: A pilot clinical evaluation of the treatment of hip osteoarthritis with hyaluronic acid. *Current Therapeutic Research* 55 (1994) 319 – 330
6. *Fuchs S, Erbe T, Fischer HL*: Intra-articular hyaluronic acid for nonradicular low back pain. A randomised, controlled, blind-observer clinical study. EORS, 12th Annual Meeting, Lausanne, 2002, Oct. 10-13
7. *Guidolin DD, Pasquali Ronchetti I, Lini E, Frizziero L*: Morphological analysis of articular cartilage biopsies from a randomized, clinical study comparing the effects of 550-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate on primary osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 9 (2001) 371 – 381
8. *Huskisson EC, Donnelly S*: Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatology* 38 (1999) 602 – 607
9. *Jackson DW, Evans NA, Thomas BM*: Accuracy of needle placement into the intra-articular space of the knee. *J Bone Joint Surg* 84 (2002) 1522 – 1527
10. *Jones A, Patrick M, Doherty S, Doherty M*: Intra-articular hyaluronic acid compared to intra-articular triamcinolone hexacetonide in inflammatory knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 4 (1995) 99 – 111
11. *Knöpfel S*: in W. Noack (Hrsg.): *Blickpunkt Hyaluronsäure*. Aesopus Verlag, Stuttgart 2002
12. *Listrat V, Ayrat X, Patarnello F, Bonvarlet JP, Simmonet J et al*: Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 5 (1997) 153 – 160
13. *Pasquali Ronchetti I, Guerra D, Taparelli F, Boraldi F, Bergamini G, Mori G, Zizzi F, Frizziero L*: Morphological analysis of knee synovial membrane biopsies from a randomized, clinical study comparing the effects of sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate (Depomedrol) in osteoarthritis. *Rheumatology* 40 (2001) 158 – 169
14. *Peyron JG*: Intraarticular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis: State-of-the-art review. *J Rheumatol* 20 (1993) S 39, 10 – 15
15. *Puhl W, Bernau A, Böhle E et al*: Ambulante Diagnostik und Therapie der Gonarthrose. *Z Ortho* 138 (2000) 85 – 93
16. *Shibata Y, Midorikawa K, Emoto G, Masatoshi N*: Clinical evaluation of sodium hyaluronate for the treatment of patients with rotator cuff tear. *J Shoulder Elbow Surg* 10 (2001) 209 – 216
17. *Shimizu C, Yoshioka M, Coutts RD et al*: Long-term effects of hyaluronan on experimental osteoarthritis in the rabbit knee. *Osteoarthritis Cartilage* 6 (1998) 1 – 9
18. *Talke M, Dobner P, Naserke K*: Eine neue Option bei der Arthrose des Dau-mensattelgelenks: intraartikuläre Hyaluronsäure. *Orthopädische Praxis* 38 (2002) 495 – 501

Anschrift des Verfassers

Priv.-Doz. Dr. med. Martin Engelhardt
Chefarzt der Orthopädischen Klinik
Städtische Kliniken Bielefeld, Klinikum Mitte
Teutoburger Str. 50, 33604 Bielefeld
Fax: 0521/581-3999
E-mail: martin.engelhardt@sk-bielefeld.de