

Oliver Miltner

Dr. med.

**Kontrollierte, klinische Prüfung zur Wirksamkeit von Hyaluronsäure bei Patienten mit
beidseitiger Gonarthrose in rechts / links - Vergleich**

Geboren am 27.01.1964 in Karlsruhe

Reifeprüfung am 8.06.1983 in Beutelsbach

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1986 bis WS 1994/1995

Physikum am 13.09.1989 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

3. Staatsexamen am 28.11.1994

Promotionsfach: Orthopädie

Doktorvater: Prof.Dr.med.F.U.Niethard

Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit von intraartikulär applizierter Hyaluronsäure bei Patienten mit bilateraler Gonarthrose im rechts / links Vergleich zu untersuchen.

Hierfür wurde ein neues Prüfmodell entwickelt, bei dem Gelenk - Muskelfunktionsparameter und gelenksphysiologische Parameter zur Anwendung kommen.

In einer kontrollierten und randomisierten Untersuchung wurde der Einfluß von intraartikulär applizierter Hyaluronsäure bei 18 Patienten (=36 Kniegelenke) mit bilateraler Gonarthrose (Kellgren II-III) untersucht. Eingeschlossen wurden 8 Männer und 10 Frauen im Alter von 50 - 80 Jahren. Die verwandte Hyaluronsäure hatte ein Molekulargewicht von 500 - 730 kDalton. Die Patienten der Verumgruppe erhielten 5 Injektionen im Abstand von einer Woche.

Als klinische Parameter zur Überprüfung der Wirksamkeit wurden die Schmerzintensität in Ruhe und unter Belastung (Visuelle Analogskala) und die Kniegelenksfunktion nach Lequesne verwandt. Für die gelenksphysiologischen Parameter wurde der intraartikuläre Sauerstoffpartialdruck (mmHg) in Ruhe und unter Belastung; für diese Messung wurde die Licox - pO₂ - Meßsonde benutzt und die intraartikuläre Temperatur (C°) in Ruhe und unter Belastung; für diese Messung wurde die Licox - Thermo - Meßsonde benutzt. Für die Gelenk - Muskelfunktionsparameter wurde der isokinetischer Krafttest mit dem Cybex 6000 bei folgenden Winkelgeschwindigkeiten (60°/sec, 90°/sec, 120°/sec, 150°/sec, 180°/sec) mit den Parametern (maximales Drehmoment (Nm), Gesamtarbeit (J)) benutzt. Bei der Abschlußuntersuchung erfolgte eine Beurteilung der Wirksamkeit und der Verträglichkeit der Prüfmedikation.

Die Gesamtarbeit zeigte in der Verumgruppe (behandeltes Knie) eine hochsignifikante Zunahme sowohl bei der Kniegelenksflexion als auch bei der Kniegelenksextension. Das Signifikanzniveau der Kniegelenksextension betrug $p=0,0008$ (Summativer Zuwachs $723,8 \pm 599,1$ J bei der Verumgruppe) und der Kniegelenksflexion bei $p=0,0015$ (Summativer Zuwachs $689,1 \pm 694,1$ J bei der Verumgruppe). Das maximale Drehmoment zeigte bei Extension und Flexion in der Verumgruppe bei beiden Winkelgeschwindigkeiten (60°/sec, 180°/sec) ebenfalls eine signifikante Zunahme ($p<0,01$). In der Kontrollgruppe zeigte sich keine Veränderung des maximalen Drehmomentes. Der intraartikuläre Sauerstoffpartialdruck stieg nach Hyaluronsäuretherapie sowohl in Ruhe als auch unter Belastung deutlich an. Unter Belastung war der pO₂ zu jedem Meßzeitpunkt und bei allen Testgeschwindigkeiten höher als vor Therapie. Bei der intraartikulären Temperatur war eine leichte Reduktion zu verzeichnen. Die durchschnittliche Abnahme des Lequesne Index betrug $4,1 \pm 2,8$ Punkte und war mit $p=0,0002$ hochsignifikant. Im Schmerzverlauf zeigte sich bereits nach 2 Wochen eine

signifikante Abnahme und nach 5 Wochen waren die Unterschiede in Ruhe mit $p=0,0006$ und bei Belastung mit $p=0,0052$ zur Kontrollgruppe statistisch hochsignifikant. Bei der Abschlußuntersuchung waren 83% der Patienten beschwerdefrei und alle hatten das Medikament gut bis sehr gut vertragen.

Die Verbesserung der Gelenk - Muskel - Funktionsparameter nach Hyaluronsäuretherapie läßt sich durch die verbesserten rheologischen Eigenschaften , durch eine bessere Biomechanik, durch verbesserte koordinativ - muskuläre Eigenschaften und durch eine Verminderung von Ruhe und Belastungsschmerz erklären. Das verbesserte synoviale Sauerstoffangebot kann sowohl auf die arthroskopisch nachgewiesene Angiogeneese, als auch auf die Reduktion der Diffusionstrecke und den antiphlogistischen Effekt der Hyaluronsäure zurückgeführt werden. Das Absinken der intraartikulären Temperatur kann sowohl physikalisch (geringerer Reibungswiderstand) als auch biochemisch (Blockade der Entzündungsmediatoren, Reduktion der entzündlichen Gewebe und Zellproliferation) erklärt werden.

Die Änderung des Lequesne Index entspricht eine Verbesserung von 30 %. Unter Berücksichtigung der hohen „diability scale“ kann man zu dem Ergebnis kommen, daß die Hyaluronsäure als Therapeutikum auch in der Alltagsfunktion (Lequesne Index) als effektiv angesehen werden kann.

Die Ergebnisse zeigen, daß die intraartikuläre Hyaluronsäureapplikation eine effektive und nebenwirkungsarme Behandlungsform bei Gonarthrose ist.

Das Prüfmodell (Licox pO_2 - Messung und isokinetischer Krafttest) hat sich in der ersten klinischen Prüfung bewährt. Die pO_2 Messung stellt ein Verfahren dar, daß mit einer geringen Fehlerquote den intraartikulären Sauerstoffpartialdruck wiedergibt. Der isokinetische Krafttest stellt ein objektives, valides und reliables Verfahren dar, um Gelenk - Muskel Funktionsparameter bei lokaler Medikamentenanwendung zu untersuchen.