

J. Heisel¹, K.K. Förster²

Aktuelle Aspekte der intraartikulären Therapie der Gonarthrose: Polynukleotide

Actual Aspects of the intra-articular therapy of the osteoarthritis of the knee: Polynucleotides

Einleitung: Die primäre, konservative Arthrosetherapie ist auf Schmerzbesichtigung und Funktionsverbesserung ausgerichtet (ggf. auf eine Reduktion der Entzündung) und erfolgt, neben der Beseitigung von Risikofaktoren (wenn möglich), vor allem mittels physikalischer Therapie, dem Einsatz nichtsteroidaler Antirheumatika (oral, topisch), von Kortikosteroiden (intraartikulär, oral), Topika sowie SADOA wie z.B. i.ac. Hyaluronsäure. Als Alternative hierzu wurde in Italien ein Produkt mit Polynukleotiden entwickelt, dessen klinische Evaluation in Deutschland bezüglich Verträglichkeit und Wirksamkeit hier vorgestellt wird.

Patienten und Methode: Patienten mit leicht- bis mittelgradig symptomatischer Gonarthrose, die mit üblicher, Patienten-adaptierter Standardtherapie behandelt worden waren und bei denen die Indikation für einen zusätzlichen Einsatz intraartikulärer Hyaluronsäure gestellt worden war, wurden alternativ mit intraartikulärem Polynukleotid-Injektionsgel (über 4 Wochen) behandelt und 4 Wochen danach im Hinblick auf Verträglichkeit und Wirksamkeit nachbeobachtet.

Ergebnisse: Abgesehen von einem gelegentlich berichteten temporären leichten Schmerz- und/oder Druckgefühl nach Injektion traten bei insgesamt 8 von 110 einbezogenen und mit 549 Injektionen behandelten Patienten mögliche unerwünschte lokale Ereignisse auf. Ein Patient brach die Therapie nach der 4. Injektion ab (produktunabhängig). Schwerwiegende lokale/systemische Ereignisse wurden nicht berichtet. Aus den erfassten Parametern (Lequesne-Index, VAS, Schmerzmittelverbrauch, Globalurteile von Arzt und Patient) ließ sich eine klinisch relevante Verbesserung der Gonarthrose-Symptomatik bereits nach 3–5 Injektionen des Polynukleotid-Gels ableiten.

Schlussfolgerungen: Zusammenfassend kann aus den Ergebnissen dieser Evaluation abgeleitet werden, dass durch die intraartikuläre Anwendung des Polynukleotid-Injektionsgels ChondroJoint³ eine sehr gut verträgliche und effektive Behandlung der leicht- bis mittelgradig symptomatischen Gonarthrose erzielt werden kann.

Background: The primary goal of conservative therapy of osteoarthritis is pain relief and an improved function of the joint (and, if need be, reduction of inflammation). Besides elimination of risk factors (if possible) there are physical therapy, non-steroidal anti-inflammatory drugs (oral or topical), corticosteroids (intra-articular, oral), topical measures as well as SADOAs like intra-articular hyaluronic acid (hyaluronan). As an alternative, a product with polynucleotides has been developed in Italy. Clinical evaluation in Germany, concerning safety and efficacy, is reported.

Patients and Methods: Patients with mild to moderate symptomatic knee osteoarthritis were treated with patient adapted usual standard therapy. In case of an indication for an additional application of intra-articular hyaluronic acid, patients alternatively received intra-articular polynucleotide gel injections (over a 4 week period). As to safety and efficacy, 4 weeks after treatment patients again were evaluated.

Results: Apart from an occasional mild pain or transient intra-articular pressure, right after injection, out of a total number of 110 patients treated and 549 injections given 8 cases of adverse events occurred. One patient abandoned therapy after the 4th injection (not product related). There were no reports of serious local/systemic adverse events. Considering all evaluated parameters (Lequesne-Index, visual analogue scale, VAS, use of analgesics, physician's and patient's global assessment of efficacy) there was a significant clinical improvement of knee osteoarthritis symptoms after no more than 3–5 injections of polynucleotide gel.

Conclusion: Summarizing the results of this evaluation, it can be derived that the intra-articular application of polynucleotides injection solution ChondroJoint³ is an extremely safe and effective treatment of mild to moderate symptomatic osteoarthritis of the knee.

Keywords: osteoarthritis of the knee, intra-articular therapy, hyaluronic acid, polynucleotides

Schlüsselwörter: Arthrose des Kniegelenks, Gonarthrose, intra-artikuläre Therapie, Hyaluronsäure, Polynukleotide

¹ Abteilung für Orthopädie, Unfallchirurgie der m&i-Fachkliniken Hohenurach, Bad Urach

² PhiCon GmbH, Engelskirchen

³ CE-Nr. 0373 – Hersteller: Firma Medevice S.p.A., I-10121 Turin – Anbieter: Biofuturapharma S.p.A., I-00040 Pomezia. Das Medizinprodukt ist durch die Humantis GmbH, D-50672 Köln, unter dem Namen ChondroJoint Polynukleotid-Gel in Deutschland eingeführt.

DOI 10.3238/oup.2012.0459-0463

Einleitung

Arthrosen (degenerative Gelenkerkrankungen) – primär durch den Verlust des hyalinen Knorpels der synovialen Gelenke charakterisiert – sind in ihrer Ätiologie höchst unterschiedlich und in ihrer Pathogenese (trotz aller wissenschaftlichen Fortschritte) letztlich noch ungeklärt. Sie verlaufen in der Regel langsam progredient und betreffen mit zunehmendem Alter nicht allein die Knorpel-, sondern auch die Knochenstruktur eines oder mehrerer Gelenke mit fortschreitender Gelenkdeformierung [6]. Arthrosen – mit ihrer häufigsten Lokalisation am Kniegelenk (Gonarthrosen) – sind klinisch charakterisiert durch Gelenkschmerz und -empfindlichkeit sowie Bewegungseinschränkung, einen gelegentlichen Gelenkerguss sowie lokale Entzündungsprozesse unterschiedlichen Ausmaßes, die sich aber nicht systemisch manifestieren [9].

Die primäre, konservative Therapie ist auf Schmerzbeseitigung und Funktionsverbesserung ausgerichtet (gegebenenfalls auf eine Reduktion der Entzündung) und erfolgt, neben der Beseitigung von Risikofaktoren (wenn möglich), vor allem mittels physikalischer Therapie, dem Einsatz nichtsteroidaler Antirheumatika (topisch/oral), von Kortikosteroiden (i.ac., oral), Topika sowie SADOA, beispielsweise i.ac. Hyaluronsäure [3, 4].

Als Hyaluronsäure-Alternative wurde in Italien kürzlich die Injektionslösung Chondrotide (2 ml) entwickelt. Die Lösung des gut wasserlöslichen Gels enthält je Milliliter 20 mg aus natürlichem Material (Fischsperma, Fischmilch) gewonnene Polynukleotide [8].

Polynukleotide bestehen aus polymer gebundenen Mononukleotiden [2] mit langkettiger Struktur: Zunächst ist eine Base (Purin-, Pyrimidin-Base) an ein Zuckermolekül (aus 5 Kohlenstoffatomen) gebunden, ein Nucleosid, das seinerseits über eine Phosphatgruppe an das nächste Nucleosid gebunden ist (s. Abb. 1).

Die Polynukleotid-Moleküle binden ein Mehrfaches an Wasser, erhalten die Wassermolekül-Organisation im Sinne eines 3D-Netzwerks mit Gel-Charakter, was die Feuchtigkeits- und viskoelastischen Eigenschaften des hyalinen Gelenkknorpels damit moduliert und erhält [7].

Darüber hinaus zeigen erste präklinische Untersuchungen eine positive Beeinflussung vorgeschädigten Knorpelgewebes auf zweierlei Wegen: einerseits

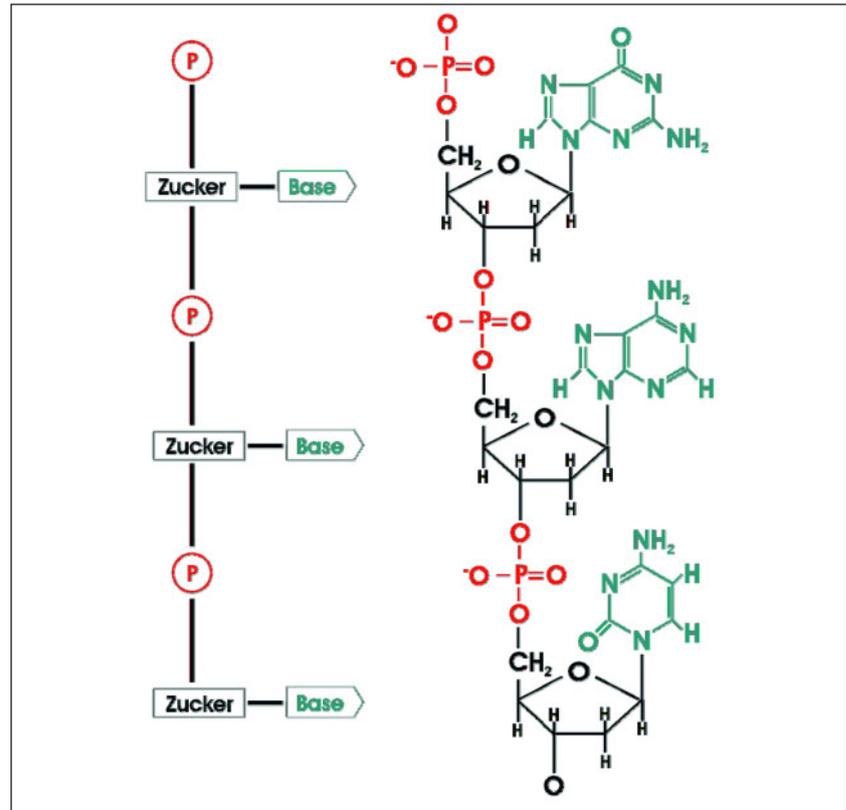


Abbildung 1 Strukturformel von Polynukleotiden (Abbildung mit freundlicher Genehmigung von G. Bauersachs).

wurde ein anti-inflammatorischer Effekt im Mausmodell und an menschlichen Chondrozyten [1] aufgezeigt, andererseits beschrieben *Gennero et al.* [5] eine regenerierende Wirkung (positive Beeinflussung von Zelldifferenzierung und Matrixbildung) auf humane Knorpelbiopsien bzw. deren Chondrozyten. Diese Effekte lassen somit auf eine Unterstützung physiologischer Reparaturmechanismen des Gelenkknorpels durch die Anwendung von Polynukleotiden schließen.

In klinischen Wirksamkeitsstudien [10, 11 u.a.] wurde unter anderem gezeigt, dass intraartikuläre Polynukleotide wirksamer sind als eine Hyaluronsäure-Supplementation und damit eine gut wirksame Alternative in der intraartikulären Gonarthrose-Behandlung darstellen könnten [7, 11].

Patienten und Methode

Die vorliegende klinisch-therapeutische Evaluation in orthopädischen Praxen diente der Abschätzung der lokalen und systemischen Sicherheit bzw. Verträglichkeit sowie der symptomatischen

Wirksamkeit des Polynukleotid-Injektionsgels bei intraartikulärer Anwendung bei einer größeren Zahl von Gonarthrosepatienten.

Bei der im Rahmen der Evaluation eingesetzten Ware handelte es sich um das in Italien registrierte Medizinprodukt Chondrotide-Injektionsgel. Das Produkt wurde den an der Evaluation interessierten Orthopäden kostenlos zur Verfügung gestellt (je 5 Injektionsampullen pro Patient), das Medizinprodukt per Kurier an die einzelnen Prüfbüros ausgeliefert.

Die Interviews bezüglich der klinischen Erfahrung (Sicherheit/Wirksamkeit) beim intraartikulären Einsatz des Polynukleotid-Injektionsgels bei Gonarthrose-Patienten wurden in orthopädischen Klinikambulanzen bzw. in Praxen niedergelassener Orthopäden durchgeführt, wobei – im Rahmen einer 2-monatigen Evaluation bei Gonarthrose-Patienten – die Verträglichkeit abgefragt bzw. beurteilt wurde sowie die symptomatische Wirksamkeit anhand einiger gängiger Parameter dokumentiert und ausgewertet wurde.

Bei den Patienten sollte eine Arthrose des Kniegelenks mit leichter bis mit-

		Alle Patienten (N = 110)
Geschlecht	weiblich	62 (56,4 %)
	männlich	48 (43,6 %)
	Total	110 (100 %)
Alter [Jahre]	N	110
	Mean (SD)	61,70 (13,51)
	95 % CL	[59,15; 64,25]
	Min-Max	29,00–88,00
	Median	62,00
Körpergröße [cm]	N	110
	Mean (SD)	170.35 (8,11)
	95 % CL	[168,82; 171,89]
	Min-Max	147,00–190,00
	Median	170,00
Gewicht [kg]	N	110
	Mean (SD)	78,83 (14,80)
	95 % CL	[76,03; 81,62]
	Min-Max	46,00–120,00
	Median	78,50

Tabelle 1 Demographische Daten – Geschlecht, Alter, Körpergröße und -gewicht (Mittelwerte und 95 % Vertrauensbereiche; Median, Minimum u. Maximum).

telgradiger Symptomatik vorliegen, möglichst ohne entzündliche Aktivität. Dem Arzt musste die vorliegende Gonarthrose bereits bekannt sein, die Patienten sollten für eine Hyaluronsäure-Injektionstherapie vorgesehen sein und – nach Aufklärung – alternativ das Polynukleotid-Injektions-Gel intraartikulär erhalten. Warnhinweise bzw. Angaben zur Kontraindikation sollten sorgfältig abgewogen werden.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 110 Patienten in 11 Zentren evaluiert: Die Patienten erhielten das Polynukleotid-Injektions-Gel 5-mal in wöchentlichen Abständen intraartikulär injiziert, erstmals im Rahmen einer „Screening“-Untersuchung (d.h., bei Indikationsstellung für eine intraartikuläre Gonarthrosetherapie), bei den anschließenden wöchentlichen Untersuchungen (nach einer Woche und nach 2–4 Wochen). 4 Wochen nach der letzten Injektion erfolgte die Abschlussuntersuchung.

Bei dem evaluierten Kollektiv handelte es sich um 62 Patientinnen (56,4 %) sowie um 49 Patienten (43,6 %), die im Mittel 61,7 Jahre alt wa-

ren (Tab. 1). Mittleres Alter des Kollektivs, Körpergröße und Körpergewicht finden sich ebenfalls in Tab. 1.

Im evaluierten Kollektiv waren 21 RaucherInnen (19,1 %), 89 Patienten (80,9 %) gaben an, Nichtraucher zu sein. 24 Patienten (21,8 %) betrieben Sport, 86 Patienten (78,2 %) waren sportlich nicht (mehr) aktive Menschen.

Anamnestisch gaben 108 Patienten (98,2 %) an, eine Fischallergie sei bei ihnen unbekannt. Bei 2 Patienten (2,8 %) lag ihren Angaben entsprechend eine Fischallergie vor, die vom behandelnden Arzt jedoch als nicht relevant erachtet wurde.

Spezifische Angaben zu den Arthrosebeschwerden: Die Frage nach einer vorliegenden Gonarthrose wurde bei allen Patienten mit „ja“ beantwortet, auch waren alle Patienten dem jeweils evaluierenden Arzt als Gonarthrose-Patienten bekannt.

Weiterhin gaben 51 Patienten (46,4 %) zur Anamnese an, das linke Knie sei zurzeit das akut betroffene/betroffene. Entsprechend bezog sich dies bei 59 Patienten (53,6 %) auf das rechte Knie. 54 Patienten (49,1 %) teilten mit, auch andere Gelenke seien mittlerweile von Arthrose betroffen; entsprechend war dies bei 56 Patienten (50,9 %) nicht

der Fall. Bezüglich der Dauer der Arthrose des Knies gaben 19 Patienten (17,3 %) an, sie sei ihnen längstens seit einem Jahr bekannt, bei 52 Patienten (47,3 %) lag der Zeitraum zwischen 2 und 5 Jahren, bei 39 Patienten (35,4 %) war bei 5 Jahren und länger.

37 Patienten (33,6 %) gaben bezüglich der akuten Beschwerden eine Dauer von einem Monat oder weniger an, bei 43 Patienten (39,1 %) betrug der Zeitraum mehr als einen Monat bis zu 4 Monaten, bei 30 Patienten (27,3 %) über 4 Monate. Bei 15 Patienten (13,6 %) lag eine aktivierte Gonarthrose vor, die in jedem Fall eine zusätzliche Behandlung mit einem Antiphlogistikum erforderte. 69 Patienten (62,7 %) gaben an, wegen gelegentlicher oder augenblicklich akuter Symptomatik ihrer Gonarthrose bereits vorbehandelt worden zu sein. 52 dieser Patienten (47,3 %) nahmen aktuell Schmerzmittel ein. Dabei handelte es sich um reine Analgetika (z.B. Metamizol) sowie um Diclofenac-Präparate, Ibuprofen oder weitere Analgetika/nichtsteroidale Antiphlogistika.

Bezogen auf die zu evaluierende Verträglichkeit: Von 110 einbezogenen Patienten, die mit insgesamt 549 Injektionen behandelt wurden (ein Patient brach die Therapie nach der 4. Injektion ab, unabhängig von der laufenden Injektions-Therapie) berichteten auf Befragen 32 Patienten über leichte transiente applikationsbedingte lokale Reaktionen („leichtes Drücken im Knie“, „es hat ein wenig geschmerzt“ etc.), die von den behandelnden Ärzten zwar dokumentiert, aber als applikationsbedingt „normal“ und „unbedeutend“ bewertet wurden.

Bei 8 Patienten gingen die Angaben über solcherart banale „unerwünschte lokale Ereignisse“ hinaus: kleines „Hämatom“ post injectionem, Tangierung des Hoffakörpers bei der Applikation, ansonsten Verstärkung der Grunderkrankung bzw. zu frühzeitig einsetzende Wiederbelastung; in keinem Fall eine dem Produkt, vielmehr eine der Applikationstechnik zuzuschreibende Auffälligkeit.

Während der Evaluation wurde darüber hinaus von keinem Patienten ein unerwünschtes systemisches Ereignis berichtet. Auch bei 2 Patienten (m/w) mit „bekannter Fischallergie“ traten keinerlei Auffälligkeiten auf.

Bezogen auf die zu evaluierende Wirksamkeit: Zu Beginn der Evaluation – vor der ersten Injektion – zeig-

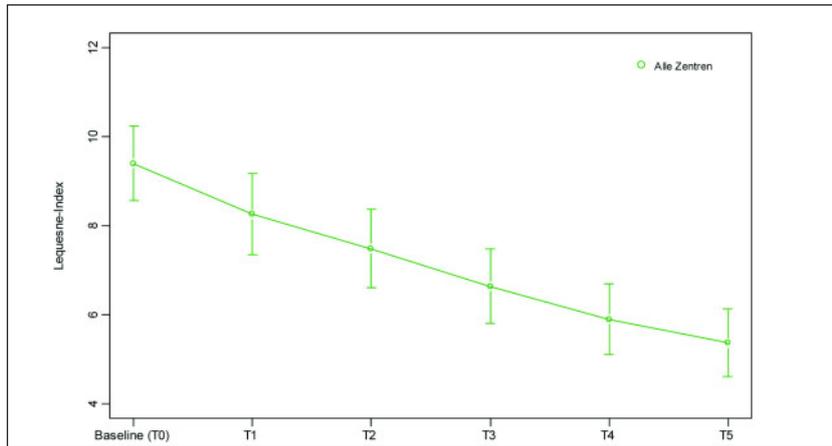


Abbildung 2 Lequesne-Index – zeitlicher Verlauf des Summscores. (Mittelwerte und 95 % Vertrauensbereiche).

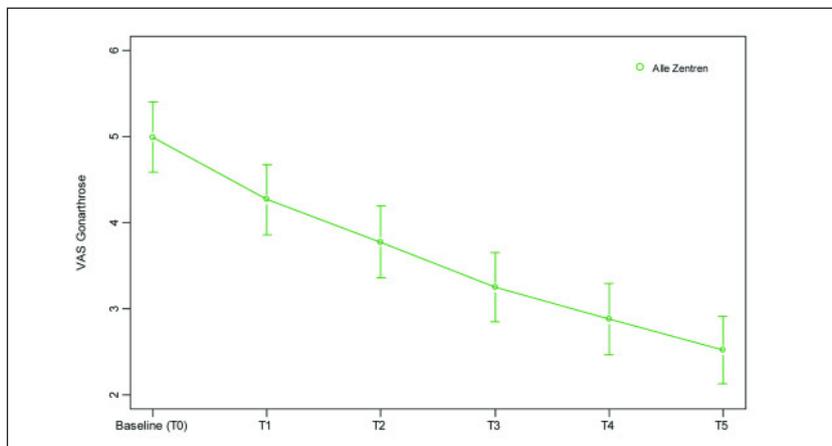


Abbildung 3 Visuelle Analogskala (VAS) – zeitlicher Verlauf (Mittelwerte und 95 % Vertrauensbereiche).

	Total (N = 110)	
	Arzt	Patient
Globale Bewertung		
./.. Angabe (Abbruch)	1 (0,9 %)	1 (0,9 %)
Schlechter	1 (0,9 %)	1 (0,9 %)
Unverändert	25 (22,7 %)	19 (17,3 %)
Besser	60 (54,5 %)	57 (51,8 %)
Erheblich besser	23 (20,9 %)	32 (29,1 %)
Total	110 (100 %)	110 (100 %)

Tabelle 2 Abschließendes „Globales Urteil“ von Arzt und Patient (in Klammern: Prozent).

ten der Lequesne-Knie-Index (mit 9,4) und die VAS (mit 5,0) ein Ausmaß, das eine leichte bis mittelgradige Symptomatik bereits leicht überstieg. Nach 3–4-wöchiger intraartikulärer Behandlung betrug die Senkung des Lequesne-Index gegenüber dem Ausgangswerten im Mittel 2,8 bis 3,5 Punkte, das bedeutet eine klinisch relevante Reduktion um knapp einen

bzw. gut einen Schweregrad (nach Lequesne). Die Veränderungen des Lequesne-Index (Mittelwerte, 95 % Vertrauensbereich) zu den einzelnen Evaluationszeitpunkten sind in der nachfolgenden Grafik dargestellt (Abb. 2).

Dem entspricht die Reduktion der klinischen Symptomatik, evaluiert anhand der VAS-Skala: Die Senkung der Be-

schwerden nach 3–4-wöchiger intraartikulärer Behandlung betrug deutliche 36 % bzw. 42 % (Abb. 3).

Die Veränderungen der VAS (Mittelwerte, 95 % Vertrauensbereich) zu den einzelnen Evaluationszeitpunkten sind in der nachfolgenden Grafik dargestellt.

Schmerzmittelverbrauch

(SmV): Zum Beginn der Evaluation (T0) wurde bei 49 Patienten (44,5 %) eine Einnahme von Analgetika/NSAR dokumentiert. Demzufolge nahmen 61 Patienten (55,5 %) keine Analgetika/NSAR zusätzlich zur Injektionstherapie ein.

Zum Ende der Behandlungs- und Nachbeobachtungszeit (T5) wurde nur noch bei 32 Patienten (29,4 %) eine Einnahme von Analgetika/NSAR dokumentiert, insgesamt 77 Patienten (70,6 %) nahmen keine Analgetika/NSAR zusätzlich ein.

Bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten ist dies eine Reduktion von 44,5 % auf 29,4 %.

Rechnet man aber die Zahl der Patienten heraus, die die Evaluation ohne jede zusätzliche Schmerzmitteleinnahme (55 Patienten) begonnen und durchgeführt hatten, so ergeben sich (bezogen auf die verbleibenden 55 Patienten) andere Werte: Reduktion des SmV von etwa 90 % (89,1 %) auf etwa 60 Prozent (59,3 %), das heißt, der Schmerzmittelverbrauch wurde um etwa 30 % gesenkt.

Gesamturteil durch Arzt und Patienten:

Am Ende der Beobachtung wurde von den Ärzten sowie von den Patienten der Erfolg der Anwendung auf die Kniesymptomatik abschließend und global bewertet. Es bewerteten 89 % der Patienten ihre symptomatische Situation als „besser“ und „erheblich besser“, 83 % der Ärzten beurteilten dies entsprechend.

Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst (Tab. 2).

Schlussfolgerungen

Die Zielsetzung der Evaluation war die Erfassung von Verträglichkeit und Wirksamkeit eines Polynukleotid-Injektionsgels (ChondroJoint) bei einmal wöchentlicher Anwendung über 4 Wochen hinweg als ergänzende intraartikuläre Maßnahme zu einer Standardtherapie bei Patienten mit leicht bis mittelgradig symptomatischer Gonarthrose.

Bezüglich der Verträglichkeit wurden lokale sowie systemische unerwünschte Ereignisse erfasst, bezüglich der Wirksamkeit wurde die Symptomatik anhand des Lequesne-Index, der visuellen Analogskala (VAS) und des Schmerzmittelverbrauchs überprüft sowie die abschließenden Globalurteile von Arzt und Patient erfragt.

Aus diesen Parametern ließen sich eine sehr gute Verträglichkeit des Polynukleotid-Injektionsgels und eine erfolgreiche Verbesserung der Gonarthrose-Symptomatik ableiten:

- Die lokale Verträglichkeit war als sehr gut zu bewerten und entsprach in seinen wenigen Auffälligkeiten dem Risiko intraartikulärer Anwendungen.
- Die systemische Sicherheit war sehr gut, es gab keine Auffälligkeiten.
- Der Lequesne-Index reduzierte sich bereits nach 3 und vor allem nach 5 Injektionen in klinisch relevantem Ausmaß.
- Bezüglich der VAS-Skala zeigte sich ebenfalls eine deutliche Verringerung der Schmerzsymptomatik.
- Der Schmerzmittelverbrauch reduzierte sich um ein Drittel.
- Bezüglich der abschließenden Globalbeurteilungen durch Arzt und Patient

bewerteten 83 % der Ärzte die Symptomatik ihrer Patienten als „besser“ und „erheblich besser“, von den Betroffenen beurteilten immerhin 89 % ihre symptomatische Situation entsprechend.

Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse dieser Evaluation die bisherigen Erfahrungen aus der Literatur, dass die intraartikuläre Anwendung von ChondroJoint Injektionsgel eine exzellent verträgliche und wirksame Therapie von Patienten mit leicht bis mittelgradig symptomatischer Gonarthrose darstellt. **OUP**

Korrespondenzadressen

Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Jürgen Heisel
Orthopädie – Unfallchirurgie der
m&i-Fachkliniken Hohenurach
Immanuel-Kant-Straße 31
72574 Bad Urach
Juergen.Heisel@fachkliniken-hohenurach.de

Dr. Dr. h.c. Klaus K. Förster
Senior Medical Consultant Osteoarthritis
PhiCon GmbH
Igelweg 3
51766 Engelskirchen
KKFoerster@aol.com

Literaturverzeichnis

1. Bitto A, Polito F, Irrera N et al. Polydeoxyribonucleotide Reduces Cytokine Production and the Severity of Collagen-Induced Arthritis by Stimulation of Adenosine A_{2A} Receptor. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3364–3371
2. DeWitt Stetten G. Current Status of Purine Biosynthesis – An Interim Report. *Ann Rheum Dis* 1956; 15: 404–405
3. Förster KK. Drug Treatment of Osteoarthritis: Clinical Aspects. In: Grifka J, Ogilvie-Harris DJ (Hrsg.): *Osteoarthritis – Fundamentals and Strategies for Joint-Preserving Treatment*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 2000: 66–81
4. Förster KK, Heisel J. Medikamentöse Behandlungsstrategien und „Chondroprotektion“ bei Knorpelschäden – Update. *Orthop. Praxis* 2004; 40: 550–556
5. Gennero L, Denysenko T, Calisti GF et al. Protective effects of polydeoxyribonucleotides on cartilage degradation in experimental cultures. *Cell Biochem Funct* 2012; Sep 24. doi: 10.1002/cbf.2875
6. Grifka J. Kniegelenksarthrose: Epidemiologie, arthroskopische Therapie, Kernspintomographie, Knieschule. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1994
7. Kaul-Ghanekar R, Raina P. Potential of Nutraceuticals and Medicinal Plants in the Management of Osteoarthritis. *Acta Biologica Indica* 2012; 1: 27–46
8. König J, Großfeld J. Über Fischsperma und Fischrogen (Kaviar). *Zeitschr f. Untersuchung d. Nähr- u. Genußmittel* 1914; 27: 502–520
9. Mankin HJ, Brandt KD, Shulman LE. Workshop on etiopathogenesis of osteoarthritis. *Proceedings and recommendations. J Rheumatol* 1986; 13: 1127–1160
10. Migliore A, Bizzi E. Report of results in terms of efficacy and safety for the use of polynucleotides (Chondrotide) in a patient suffering for a monolateral knee osteoarthritis undergoing a cycle of intra-articular injections. *Minerva Ortop Traumatol* 2011; 62 (Suppl 1 al N. 2): 47–52
11. Vanelli R, Costa P, Rossi SM et al. Efficacy of intra-articular polynucleotides in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double-blind clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010; 18: 901–907

**Aktiv mit
Curavisc®**



Curavisc®

Hyaluronsäure, Natriumsalz, 1.0% zur intraartikulären Injektion

- verringert Bewegungsschmerzen
- erhöht die Beweglichkeit
- verbessert die Lebensqualität



**Ideal für kleine Gelenke:
Curavisc mini (1,0 ml)**

curasan
Regenerative Medizin

Curavisc® / Curavisc® mini ist fermentativ hergestellte Hyaluronsäure zur Injektion in große bzw. kleine Synovialgelenke. Curavisc® / Curavisc® mini ist gut verträglich, verursacht kaum Nebenwirkungen und hat kein allergenes Potenzial durch Hühnerweiß (Vogelprotein). Curavisc® / Curavisc® mini gibt es in praktischen Fertigspritzen. Es ist ein Medizinprodukt, das nur von Ärzten angewendet werden darf. Curavisc® / Curavisc® mini ist unter 25° C zu lagern. curasan AG, Lindigstraße 4, 63801 Kleinostheim. Stand: 01.2012 Fax: 06027-4090029 · E-mail: curavisc@curasan.com Vertretung: axxana GmbH, Köln