

Annemieke Heisel, Jürgen Heisel

# Hyaluronsäure intraartikulär bei Gonarthrose\*

## Katamnestische Erhebungen zur Effizienz

### Zusammenfassung:

Katamnestische Auswertung von 170 symptomatischen Gonarthrosepatienten der Jahre 1994–2014, die im Zuge einer konservativen Therapie insgesamt 317 intraartikuläre Injektionsserien mit Hyaluronsäurepräparaten (216 behandelte Kniegelenke) erhielten. Ein gutes Ergebnis mit weitgehender Beschwerdefreiheit über zumindest 6 Monate wurde in 67,8 % der Fälle erreicht, in 12,3 % wurde ein schlechtes Resultat verzeichnet. Wesentliche Komplikationen wurden nicht beobachtet. In 19 Fällen (8,8 %) war bei Abschluss der Studie (2016) zwischenzeitlich ein alloplastischer Gelenkersatz durchgeführt worden.

Das Behandlungsergebnis korrelierte mit dem Lebensalter, dem Arthrosegrad des betroffenen Kniegelenks sowie dem Body-Mass-Index, nicht jedoch mit dem Geschlecht. Patienten mit überwiegend femoropatellaren Veränderungen waren zufriedener als solche mit femorotibialen Knorpeldegenerationen. Es bleibt zu folgern, dass eine intraartikuläre Hyaluronsäure-Applikation im Falle einer Gonarthrose durchaus einen akzeptablen Stellenwert in der konservativen Behandlung besitzt.

### Schlüsselwörter:

Gonarthrose, intraartikuläre Hyaluronsäure-Applikation

### Zitierweise:

Heisel A, Heisel J: Hyaluronsäure intraartikulär bei Gonarthrose. Katamnestische Erhebungen zur Effizienz. OUP 2020; 9: 374–378  
DOI 10.3238/oup.2020.0374–0378

### Einleitende Vorbemerkungen

Hyaluronsäure ist ein natürlich im Organismus vorkommendes Makromolekül mit nur teilweise gesicherten Wirkeffekten. Im Gelenk soll diese zum einen eine mechanische Funktion besitzen, indem sie der Formgebung und Stoßdämpfung im Gelenkknorpel dient. Außerdem soll sie eine biologische Funktion erfüllen im Sinne der Ernährung des Gelenkknorpels und des Schutzes vor Proteoglykanverlust aus der Knorpelmatrix. In der Literatur wird die Effizienz einer Viskosupplementation mit Hyaluronsäurepräparaten teilweise kontrovers diskutiert, überwiegend jedoch positiv beurteilt [7].

### Kasuistik

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse des Krankenguts der orthopädischen Abteilung der Fachkliniken Hohenurach in Bad Urach der Jahre 1994–2014. Es wurden 170 Patienten mit insgesamt 216 behandelten Kniegelenken ausgewertet (insgesamt 317 Injektionsserien; 1–8 Einzelinjektionen in einwöchigem Abstand); es handelte sich jeweils um das gleiche synthetisch hergestellte Präparat. Während der Hyaluronsäurebehandlung erfolgten keine antiphlogistische Begleitmedikation und keine Physiotherapie.

Es fanden 93 (54,7 %) Männer und 77 (45,3 %) Frauen Aufnahme in die Studie. Zum Zeitpunkt der ersten

Hyaluronsäure-Injektion betrug das Durchschnittsalter 63,4 Jahre.

Der durchschnittliche BMI von 28,9 kg/m<sup>2</sup> der Patienten zählt zum Grad der Präadipositas (25–29,9 kg/m<sup>2</sup>). Bei Erstinjektion wurde ein durchschnittlicher Arthrosegrad zwischen II und III nach Kellgren und Lawrence verzeichnet. Insgesamt fanden 121 (56,0 %) femorotibial betonte und 95 (44,0 %) femoropatellar betonte Arthrosen Einschluss in die Studie.

Die Ergebnisauswertung erfolgte nach subjektivem Befinden und nach klinischem Befund nach Abschluss der jeweiligen Injektionsserie im Zuge der Wiedervorstellung in der ambulanten Sprechstunde. Als *gutes Er-*

\* Nach einem Vortrag auf der 65. Jahrestagung der VSOU in Baden-Baden 2017  
A. Heisel, J. Heisel: Grafenberg

# Intraarticular hyaluronic acid in patients with knee arthritis

## Catamnestic examination to prove the efficiency

**Summary:** Catamnestic examination of 170 patients with symptomatic arthritis of the knee joint (1994–2014), who received 317 intraarticular injection series of hyaluronic acid (216 treated knee joints). A good result (free of pain for at least 6 months) was achieved in 67.8 %, 12.3 % showed a poor result. There were no severe complications. At the end of the study (2016) an alloplastic joint replacement of the knee had been performed in 19 cases (8.8 % of the treated knees). We could prove a correlation of the result with the age of the patient, the stage of the arthritis as well as the body-mass-index, not with the sex. Patients with mostly femoropatellar changes showed more satisfactory results than patients with femorotibial joint destructions. All in all we may conclude, that the intraarticular application of hyaluronic acid in case of patients with symptomatic knee arthritis may be recommended.

**Keywords:** arthritis of the knee, intraarticular application of hyaluronic acid

**Citation:** Heisel A, Heisel J: Intraarticular application of hyaluronic acid in patients with knee arthritis catamnestic examination to prove the efficiency. OUP 2020; 9: 374–378 DOI 10.3238/oup.2020.0374–0378

gebnis wurde eine weitgehende Beschwerdefreiheit (> 6 Monate) auch unter Belastung, keinerlei Binnenreizzustand im Knie und keine Funktionsverschlechterung des Kniegelenks gewertet. Damit war das Behandlungsziel voll erreicht. Als *befriedigend* wurde verzeichnet, wenn es zwar zu einer Beschwerdebesserung (< 6 Monate) gekommen war, allerdings noch Restbeschwerden unter Belastung bestanden, aber kein Binnenreizzustand und keine Funktionsverschlechterung vorlagen. Hier war das Behandlungsziel teilweise erreicht. Kam es zu keiner Befundverbesserung bzw. bestand ein Binnenreizzustand fort, so wurden das Behandlungsziel nicht erreicht und das Ergebnis als schlecht dokumentiert.

### Ergebnisse

Bei 1268 durchgeführten Einzelinjektionen kam es in einem Fall (0,08 %) zu einer fraglichen allergischen Komplikation, nach 17 Einzelinjektionen (1,34 %) wurde ein temporärer Reizzustand im Knie verzeichnet.

In insgesamt 215 (67,8 %) Fällen wurde ein gutes Ergebnis verzeichnet, dabei kam es 29-mal bereits nach der ersten bis zweiten Injektion zu einer Beschwerdebesserung. Als befriedigendes Ergebnis wurden 19,9 % der Fälle dokumentiert, ein schlechtes le-

diglich in 12,3 % (Tab. 1). Zum Abschluss der Studie war zwischenzeitlich bei 19 Patienten (8,8 % der behandelten Kniegelenke) ein alloarthroplastischer Ersatz durchgeführt worden.

Im Hinblick auf das **Geschlecht** wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen gefunden (Tab. 2).

Mit steigendem **Lebensalter** nahmen die guten Ergebnisse deutlich ab; die sehr positiven Ergebnisse bei den über 80-Jährigen lässt sich wahrscheinlich mit der eher geringen Fallzahl erklären (Tab. 3).

Mit Fokus auf die **radiologische Situation** war eine stetige Abnahme der guten Ergebnisse mit

steigendem Arthrosegrad gegeben. In pathomorphologisch fortgeschrittenen Fällen (v.a. Grad IV) erfolgte die Hyaluronsäure-Applikation auch nur auf ausdrücklichen Wunsch der Patienten, da dieses Vorgehen nicht als leitliniengerecht anzusehen war (Tab. 4).

Femoropatellare Veränderungen (74,2 % positive Ergebnisse) sprachen im vorliegenden Krankengut günstiger auf die Hyaluronsäurebehandlung an als femorotibiale Veränderungen (65 % positive Ergebnisse; Tab. 5).

Mit steigendem BMI (Body-Mass-Index) war ebenfalls eine Abnahme der guten Ergebnisse zu verzeichnen, am auffälligsten zwischen Normalge-

Erfolg	Gut (Therapieziel voll erreicht)	Befriedigend (Therapieziel teilweise erreicht)	Schlecht (Therapieziel nicht erreicht)
	215 (67,8 %)	63 (19,9 %)	39 (12,3 %)
Besserung nach der ersten bis zweiten Injektion	29		
Besserung nach Abschluss	186		

(n = 317 Injektionsserien bei 170 Patienten)

**Tabelle 1** Subjektives und objektives Gesamtergebnis

wichtigen (80,6 % gute Ergebnisse) im Vergleich zum Adipositas Grad I (nur 64,7 % gute Ergebnisse; Tab. 6).

### Diskussion

Degenerative Kniegelenkveränderungen sind mit zunehmendem Lebensalter gehäuft anzutreffen, sie verursachen Beschwerden und führen zu häufigen Arztkonsultationen. Leider sind die Behandlungsstrategien lediglich symptomatisch, regressive Veränderungen sind nicht rückbildungsfähig. Trotz großer Erfolge des alloplastischen Kniegelenkersatzes in den letzten Dekaden sollte, anders als z.B. in den Vereinigten Staaten, die konservative Behandlungspalette stets ausgeschöpft sein, bevor die Indikation zur Endoprothese gestellt wird.

Neben antiphlogistischen und chondroprotektiven medikamentösen Maßnahmen wurde und wird in den letzten 20–25 Jahren oft eine intraartikuläre Hyaluronsäure-Applikation angewendet. Da die mitgeteilten Behandlungsergebnisse noch in kontroverser Diskussion stehen, werden die Kosten für eine derartige Therapie bisher von den gesetzlichen Krankenkassen nicht übernommen, sodass der Patient auf sogenannte IGeL-Leistungen des betreuenden Arztes zurückgreifen muss.

Die hier vorliegende Studie versucht nun, im Rahmen einer retrospektiven Analyse, die Effizienz einer derartigen Behandlung zu objektivieren. Diese katamnestic Erhebung kann im Hinblick auf die Qualität natürlich nicht an hochwertige wissenschaftliche Studien heranreichen, fehlen ihr doch wesentliche Kriterien wie eine prospektive Anlage, eine Randomisierung sowie eine Doppelverblindung. Andererseits muss an dieser Stelle festgehalten werden, dass eine Doppelverblindung und eine Placebo-Kontrollgruppe aus ethischen Gesichtspunkten im Hinblick auf die Semi-Invasivität des therapeutischen Vorgehens nicht in Frage kam. Auch ein Vergleich mit lediglich einer intraartikulären Applikation von Kortikoiden oder Lokalanästhetika im Rahmen einer Vergleichsgruppe war nicht vertretbar. Auf der anderen Seite ist das hier analysierte Patientengut mit 216 behandelten Kniegelenken sowie insgesamt 317

Injektionsserien aufgrund der doch großen Fallzahl durchaus repräsentativ und erlaubt schlüssige Aussagen, zumal eine zusätzliche analgetische oder antiphlogistische Behandlung (z.B. mit NSAR) während der Injektionsserien nicht durchgeführt wurde. Von wesentlicher Bedeutung für die exakte Analyse der Behandlungsergebnisse war auch die ausführliche Dokumentation sämtlicher Behandlungsfälle sowohl bezüglich der berichteten subjektiven Behandlungsergebnisse als auch der objektiven Befunde.

Die **Altersverteilung** des untersuchten Krankenguts war für eine symptomatische Arthrose typisch, knapp 85 % der Patienten standen zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr. Nur 13,5 % des Gesamt Krankenguts zeigten **Normalgewicht**, offensicht-

lich kann körperliches Übergewicht als möglicher Risikofaktor für eine Arthrose-Entwicklung angesehen werden.

Ein Großteil des Krankenguts zeigte, wie bei der Indikationsstellung zur Hyaluronsäure-Applikation in das betroffene Kniegelenk beschrieben, mit 57,4 % einen Gonarthrosegrad II–III nach Kellgren. Aber auch leichtere Grade mit deutlicher Schmerzsymptomatik und in Einzelfällen teilweise schwere degenerative Veränderungen Grad III–IV bzw. Grad IV wurden in das Behandlungskollektiv mit aufgenommen. Auffällig war, dass ein Großteil der Patienten vor allem über retropatellare Beschwerden klagte, wofür sich dann auch ein röntgenologisches Korrelat fand.

In jedem der behandelten Fälle war eine längere medikamentöse **Vorbehandlung** mit NSAR erfolgt,

Geschlecht	Gut (n = 215)	Befriedigend (n = 63)	Schlecht (n = 39)
Männer (n = 93/187 Inj.)	130 (69,5 %)	33 (17,6 %)	24 (12,8 %)
Frauen (n = 77/130 Inj.)	85 (64,4 %)	30 (23,1 %)	15 (11,5 %)

(n = 317 Injektionsserien bei 170 Patienten)

**Tabelle 2** Geschlechtsbezogenes Gesamtergebnis

Lebensalter bei Injektionsserie	Gut (n = 215)	Befriedigend (n = 63)	Schlecht (n = 39)
21–30 Jahre (n = 2; 3 Inj.)	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)	–
31–40 Jahre (n = 5; 9 Inj.)	8 (88,9 %)	1 (11,1 %)	–
41–50 Jahre (n = 12; 24 Inj.)	16 (66,7 %)	6 (25,0 %)	2 (8,3 %)
51–60 Jahre (n = 47; 95 Inj.)	65 (68,4 %)	18 (18,9 %)	12 (12,7 %)
61–70 Jahre (n = 49; 92 Inj.)	67 (72,8 %)	17 (18,5 %)	8 (8,7 %)
71–80 Jahre (n = 48; 85 Inj.)	49 (57,6 %)	19 (22,4 %)	17 (20,0 %)
> 80 Jahre (n = 4; 9 Inj.)	8 (88,9 %)	1 (11,1 %)	–

(n = 317 Injektionsserien bei 170 Patienten)

**Tabelle 3** Lebensalterbezogenes Gesamtergebnis

in knapp 30 % der betroffenen Kniegelenke sogar eine intraartikuläre Kortikoidapplikation. Das Beschwerdebild bestand bei über 70 % der Fälle über zumindest 2 Jahre. Im Rahmen der primären klinischen Befunderhebung wurde in knapp 80 % ein Gelenkreiben festgestellt, in 65 % der Fälle bestand eine auffällige femoropatellare Schmerzsymptomatik.

Bei der Indikationsstellung zur intraartikulären Hyaluronsäure-Applikation wurde streng darauf geachtet, dass kein Reizknie vorlag, um möglichen Komplikationen vorzubeugen. In aller Regel wurde eine Dreier- bzw. Fünferserie mit Einzelgaben in wöchentlichen Abständen durchgeführt.

Knapp 27 % der Patienten waren Wiederholer und kamen zu späteren Zeitpunkten zu weiteren Injektionsserien in die Ambulanz.

Herausgehoben werden muss die sehr niedrige **Komplikationsrate** bei Beachtung einer strengen Asepsis und Verzicht auf intraartikuläre Injektionen bei vorbestehendem Reizknie. Nur in 1,3 % der Fälle kam es zu einer vorübergehenden leichteren Irritation des betroffenen Kniegelenks durch die Injektion selbst, ohne dass nachfolgend ein Abbruch der Behandlung erforderlich wurde.

Die ermittelten **globalen Behandlungsergebnisse** sind als erfreulich positiv einzustufen, in knapp

68 % wurde ein voller Therapieerfolg berichtet, in knapp 20 % immerhin noch ein teilweiser Behandlungserfolg mitgeteilt. 12 % der Patienten zeigten unbefriedigende Resultate, was letztendlich auch in etwa den mitgeteilten Angaben in der Literatur entspricht.

Das **Geschlecht** hatte auf den Behandlungserfolg keinerlei Einfluss. Im **höheren Lebensalter** gab es – wie eigentlich erwartet – tendenziell schlechtere Ergebnisse, was sicherlich durch eher ausgeprägtere degenerative Kniegelenkveränderungen erklärbar ist. In diesen Zusammenhang fügt sich auch das ermittelte Ergebnis im Hinblick auf den radiologischen Arthrosegrad des Kniegelenks ein: Bei leichteren und mittelschweren Fällen waren die Behandlungsergebnisse günstiger, wenngleich in Einzelfällen auch bei deutlichen degenerativen Veränderungen bei insgesamt allerdings eher wenigen Patienten durchaus noch eine Symptombesserung erzielt werden konnte. Bei entsprechender Aufklärung des Patienten spricht somit nichts gegen einen Behandlungsversuch selbst bei fortgeschrittenen Kniegelenkarthrosen, bevor dann die endgültige Indikation zur Alloarthroplastik gestellt wird.

Bemerkenswert ist darüber hinaus, dass die Behandlungsergebnisse bei im Vordergrund stehenden **femoropatellaren Veränderungen** tendenziell günstiger waren als bei femorotibialen Aufbraucherscheinungen. Hier ist wahrscheinlich die Tatsache mit ausschlaggebend, dass das Femoropatellargelenk im Alltag bei ebenerdiger axialer Belastung weniger gefordert wird.

Auch **körperliches Übergewicht** scheint ein prognostisch eher ungünstiger Faktor für eine intraartikuläre Hyaluronsäurebehandlung zu sein. Unter diesem Aspekt sollte der Patient zuvor dringlich zur Verminderung einer raschen Progredienz seiner Gonarthrose auf eine Normalisierung seines Körpergewichts achten.

Die genaue Wirkungsweise einer intraartikulären Hyaluronsäure-Applikation scheint auch weiterhin nicht eindeutig geklärt. Eine überwiegend mechanische Wirkung infolge einer Verbesserung der Gleiteigen-

Radiologischer Arthrosegrad	Gut (n = 215)	Befriedigend (n = 63)	Schlecht (n = 39)
I (n = 15; 21 Inj.)	18 (85,7 %)	2 (9,4 %)	1 (4,8 %)
I–II (n = 22; 34 Inj.)	26 (76,4 %)	4 (11,8 %)	4 (11,8 %)
II (n = 28; 39 Inj.)	20 (51,3 %)	12 (30,8 %)	7 (17,9 %)
II–III (n = 42; 63 Inj.)	61 (70,1 %)	17 (19,5 %)	9 (10,3 %)
III (n = 42; 63 Inj.)	47 (77,6 %)	8 (12,7 %)	8 (12,7 %)
III–IV (n = 33; 42 Inj.)	27 (64,3 %)	9 (21,4 %)	6 (14,3 %)
IV (n = 22; 31 Inj.)	16 (51,6 %)	11 (35,5 %)	4 (12,9 %)

(n = 317 Injektionsserien bei 170 Patienten)

**Tabelle 4** Gesamtergebnis bezogen auf den radiologischen Arthrosegrad

Bevorzugte radiologische Lokalisation der Arthrose	Gut (n = 215)	Befriedigend (n = 63)	Schlecht (n = 39)
Femorotibial betont (n = 121; 220 Inj.)	143 (65,0 %)	48 (21,8 %)	29 (13,2 %)
Femoropatellar betont (n = 95; 97 Inj.)	72 (74,2 %)	15 (15,5 %)	10 (10,3 %)

(n = 317 Injektionsserien bei 170 Patienten)

**Tabelle 5** Gesamtergebnis bezogen auf die bevorzugte Lokalisation der degenerativen Kniegelenkveränderungen

schaften der Gelenkpartner ist für die über doch viele Monate andauernde durchaus gute Wirkung des Präparates (bei nur relativ kurzer intraartikulärer Präsenz) sicherlich nicht ausschlaggebend, auch wenn in nicht wenigen Fällen (n = 29) von einer deutlichen Besserung der Beschwerdesymptomatik bereits nach der ersten bzw. zweiten Injektion berichtet wurde. Möglicherweise interagiert die Hyaluronsäure mit dem Knorpelstoffwechsel biochemisch (Steigerung der körpereigenen Hyaluronsäuresynthese? [1]), diese Funktion ist allerdings nicht eindeutig belegt. Hierbei könnten histologische und oder biochemische Studien möglicherweise zur Klärung beitragen. Auch wenn keine verblindeten Vergleichsstudien vorliegen, scheint die Effizienz einer Hyaluronsäure-Injektion einem Placebo überlegen zu sein.

Ähnlich wie Jerosch es formuliert [8], scheint die intraartikuläre Applikation von Hyaluronsäurederivaten bei Gonarthrose aufgrund der hier vorgelegten katamnästischen Auswertung eines größeren Krankenguts im Rahmen der konservativen Behandlungsstrategien bei Versagen konventioneller medikamentöser und/oder physikalischer bzw. bewegungstherapeutischer Maßnahmen einen durchaus akzeptablen Stellenwert zu besitzen.

Während Studien aus den 90er-Jahren des letzten Jahrhunderts [5, 6, 10] teilweise eine unzureichende Effizienz intraartikulär applizierter Hyaluronsäure im Falle einer Gonarthrose publizierten, scheint in neueren größeren Metaanalysen [9, 13, 2, 3, 12] doch eine gesicherte Wirksamkeit belegt. Die Nebenwirkungsrate wird als sehr niedrig beschrieben, durch die Optimierung der Herstellung (Verzicht auf Hahnenkammpräparate) wurden deutlich weniger Allergisierungen verzeichnet.

Hochmolekulare Hyaluronsäurepräparate müssen speziell für eine Einmalinjektion (Vorteil: geringeres Infektionsrisiko) zugelassen sein. Hier erwies sich Hylan GF-20 bei Einmalgabe als durchaus effizient, allerdings eher an Gelenken wie Schulter, Hüfte und Sprunggelenk, weniger am

BMI	Gut (n = 215)	Befriedigend (n = 63)	Schlecht (n = 39)
Untergewicht ( $< 18,5$ ) (n = 0)	-	-	-
Normalgewicht (18,5–24,9) (n = 23; 36 Inj.)	29 (80,6 %)	4 (11,1 %)	3 (8,3 %)
Präadipositas (25,5–29,9) (n = 87; 169 Inj.)	108 (63,9 %)	40 (23,7 %)	21 (12,4 %)
Adipositas Grad I (30,0–34,9) (n = 45; 85 Inj.)	55 (64,7 %)	16 (18,8 %)	14 (16,5 %)
Adipositas Grad II (35,0–39,9) (n = 10; 21 Inj.)	19 (90,4 %)	1 (4,8 %)	1 (4,8 %)
Adipositas Grad III ( $> 40$ ) (n = 5; 6 Inj.)	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)	-

(n = 317 Injektionsserien bei 170 Patienten)

**Tabelle 6** Gesamtergebnis im Hinblick auf den BMI (Body-Mass-Index)

Kniesgelenk [4]. Andere neuere Studien dokumentieren, dass Einmalinjektionen hochmolekularer Substanzen Serieninjektionen von Präparaten mit niedrigerem Molekulargewicht gleichwertig sind. Andererseits fanden Zóboli et al. 2013 heraus, dass eine Einmalgabe von 6 ml einer linearen Hyaluronsäure im Hinblick auf die Schmerzreduktion weniger effektiv ist als 3 Einzeldosen von 2 ml, appliziert in wöchentlichen Abständen [14].

Abschließend kann bezüglich des Einsatzes von Hyaluronsäurepräparaten in Anlehnung, Ergänzung und Modifikation der Richtlinien, publiziert von Madry/Kohn [11], aktuell für die Indikationsstellung Folgendes festgehalten werden:

1. als Zweitstrategie bei nicht ausreichender Effizienz, Kontraindikation oder Notwendigkeit einer Dauermedikation von NSAIDs;
2. bei moderater bis mittelschwerer Gonarthrose bei radiologisch noch erhaltenem Gelenkspalt;
3. bei Patienten jünger als 70 Jahre;
4. nur in Ausnahmeindikationen bei ausgeprägter Adipositas;

5. zur temporären Beschwerdelinderung im Sinne eines „Disease-modifying-Effekts“ (i.A. für 6–9 Monate);
6. 3–5 intraartikuläre Injektionen in 1–3-wöchigen Abständen.

**Interessenkonflikt:**  
keine angegeben

**Das Literaturverzeichnis zu diesem Beitrag finden Sie auf:**  
[www.online-oup.de](http://www.online-oup.de).



Foto: Annemieke Heisel

**Korrespondenzadresse**  
**Dr. Annemieke Heisel**  
 Jörglestraße 15/2  
 72661 Grafenberg  
[annemieke.heisel@gmx.de](mailto:annemieke.heisel@gmx.de)