

Jörg Jerosch<sup>1</sup>

# Leitlinien, Empfehlungen und Expertenmeinungen zur Viscosupplementation

## *Guidelines, recommendations and expert opinions concerning viscosupplementation*

**Zusammenfassung:** In die vorliegenden Arbeit findet sich auf Basis der Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR), dem American College of Rheumatology (ACR), der Osteoarthritis Reserach Society International (OARSI), dem International Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) sowie der European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) die Dastellung des Indikationsprektrum für die Viscosupplementation unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität in Europa.

*Schlüsselwörter:* Arthrose, Managment, Viscosupplemenation

### Zitierweise

Jerosch J: Leitlinien, Empfehlungen und Expertenmeinungen zur Viscosupplementation.  
OUP 2016; 9: 495–501 DOI 10.3238/oup.2016.0495–0501

**Summary:** In this paper we present the recent indications for viscosupplementation considering the recommendations of the European League Against Rheumatism (EULAR), the American College of Rheumatology (ACR), the Osteoarthritis Reserach Society International (OARSI), the International Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) taking into account the patient care in Europe.

*Keywords:* osteoarthritis, managment, viscosupplememnation

### Citation

Jerosch J: Guidelines, recommendations and expert opinions concerning viscosupplementation.  
OUP 2016; 9: 495–501 DOI 10.3238/oup.2016.0495–0501

## Einleitung

Hyaluronsäuren sind als essenzieller Faktor für die viskoelastischen (gleitenden und stoßabsorbierenden) Eigenschaften in der humanen Synovialflüssigkeit enthalten. Dabei verändert sich die in der Synovialflüssigkeit enthaltene Hyaluronsäure bei fortschreitender Arthrose wesentlich. Findet man im jungen, nicht arthrotisch veränderten Gelenk Hyaluronsäureketten mit einem hohen Molekulargewicht, so nimmt dieses Molekulargewicht mit fortschreitender Arthrose stetig ab [8]. Diese pathologische Veränderung der Synovialflüssigkeit ist ein Ansatzpunkt der i.a. Hyaluronsäure-Injektionen im Rahmen der symptomatischen Arthrosetherapie, in dem durch die exogene Substitution die viskoleastischen Eigenschaften der Gelenkflüssigkeit wieder verbessert wer-

den. Diese Verbesserung der viskoelastischen Eigenschaften ist jedoch aufgrund der Halbwertzeit der i.a. applizierten Hyaluronsäuren, die, je nach Produkt zwischen 17 Stunden (Natrium-Hyaluronat) und bis mehreren Tagen (Hylan G-F 20) liegen zeitlich limitiert [79]. Postuliert man einen kompletten Abbau i.a. applizierter Hyaluronsäuren nach 10 Halbwertzeiten (1:1000 der initial applizierten HA-Konzentration), so stellt sich die Frage, welche zusätzlichen Effekte zu einer Beschwerdelinderung über diesen Zeitraum von 10–30 Tagen (je nach Produkt) hinaus führen können. Im Folgenden werden einige der nachgewiesenen Effekte der Hyaluronsäuren dargestellt, die über den mechanischen, viskoelastischen Effekt hinausgehen.

**Stimulation endogener Hyaluronsäureproduktion:** An Fibroblasten

aus arthrotisch veränderten Gelenken konnte die endogene Hyaluronsäuresynthese durch Zugabe von exogener Hyaluronsäure stimuliert werden. Hyaluronsäuren mit einem geringen Molekulargewicht ( $< 5 \times 10^5$  Dalton) zeigten dabei eine geringere (bzw. keine Stimulation) als Hyaluronsäuren mit einem höheren Molekulargewicht. Der Stimulus war dabei direkt proportional zur Konzentration der Hyaluronsäuren [91].

**Chondroprotektive Eigenschaften i.a. applizierter Hyaluronsäuren:** Neben diesen „schmierenden“ Eigenschaften bedeckt die Hyaluronsäure die Knorpeloberfläche und füllt den zwischen den Kollagenfibrillen und den Proteoglykanen verbleibenden Raum. Somit schützt die Hyaluronsäure den Gelenkknorpel und blockiert den Verlust von Proteoglykanen aus der Knorpelmatrix in den Gelenkbinnenraum [8].

<sup>1</sup> Klinik für Orthopädie, Unfallchirurgie und Sportmedizin, Johanna Etienne Krankenhaus Neuss

## Basisbehandlung

Information / Erziehung  
Gewichtsreduktion bei Übergewicht  
Übungsprogramm

## Stufe 1: Hintergrundbehandlung

**Bei Symptomatik**

- Paracetamol als Basistherapie oder
- Bei chronischen Beschwerden SYSADOA: Glucosaminsulfat und/oder Chondroitinsulfat ± Paracetamol falls notwendig

**Physiotherapie falls indiziert**  
(Malalignment Korrektur)

- Kniebraces (Unloader)
- Schuhranderhöhung



**Falls weiterhin symptomatisch, zusätzlich**

- Topisches NSAIDs oder
- (Topisches Capsaicin)



**Falls weiterhin symptomatisch, zusätzlich**

- Gehstützen
- Wärmebehandlung
- Manuelle Therapie
- Patella Taping
- Akupunktur
- TENS

## Stufe 2: Weitergehendes pharmakologisches Management bei persistierend symptomatischen Patienten

Intermittierend oder kontinuierlich (längere Zyklen) orale NSAIDs

<p><b>Normales GI-Risiko</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nichtselektive NSAID mit PPI</li> <li>• COX-2-selektive NSAID (evtl. PPI)</li> </ul>	<p><b>Erhöhtes GI-Risiko*</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• COX-2-selektive NSAID mit PPI</li> <li>• Vermeidung nichtselektive NSAIDs</li> </ul>	<p><b>Erhöhtes CV-Risiko</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorzugsweise Naproxen</li> <li>• Vermeidung hoch dosiertes Diclofenac und Ibuprofen (wenn Low-dose Aspirin)</li> <li>• Vorsicht bei anderen nichtselektiven NSAIDs</li> <li>• Vermeidung COX-2-selektive NSAID</li> </ul>	<p><b>Erhöhtes renales Risiko</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vermeidung NSAID**</li> </ul>
--	---	---	--

\* Einschließlich Einnahme von Low-dose Aspirin  
\*\* Mit glomerulärer Filtrationsrate < 30cc/min; Vorsicht bei anderen Fällen



**Wenn immer noch symptomatisch**  
Hyaluronsäure i.A.  
Kortikosteroide i.A.

## Stufe 3: Letzte pharmakologische Versuche

Kurzzeitgabe von schwachen Opiode  
Duloxetine

**Einfluss von Hyaluronsäure auf die extrazelluläre Matrix:** Unter dem Einfluss von Hyaluronsäure konnte in zahlreichen In-vitro-Studien eine vermehrte Synthese extrazellulärer Matrixproteine (Chondroitine, Proteoglykane und Keratin Sulfate) aufgezeigt werden [91, 59, 39]. Im Hinblick auf die knorpeldestruktiven Fibronectin-Fragmente, die indirekt zu einer Freisetzung von Matrix-Metalloproteinasen (MMP) führen, konnte eine Verminderung des Proteoglykan-Substanzverlustes beobachtet werden [54].

**Einfluss von Hyaluronsäure auf Nozizeptor-Afferenzen:** An isolierten Nervenfasern von Rattenknien konnte direkt proportional zum Molekulargewicht der eingesetzten Hyaluronsäure eine Minderung der bewegungsinduzierten Nozizeptor-Afferenzen sowohl an einem „normalen“, als auch an einem „entzündeten“ Rattenknie gezeigt werden [5, 42]. In diesem Zusammenhang konnte weiterhin eine, ebenfalls direkt zum Molekulargewicht der eingesetzten Hyaluronsäuren proportionale, Verminderung der Prostaglandin- und Bradikinin synthese in einem Ratten-Tiermodell gezeigt werden, die zu einer Minderung des Schmerzempfindens führte [59].

**Einfluss von Hyaluronsäure auf Entzündungsmediatoren:** Entzündungsmediatoren wie zum Beispiel Proteasen, Prostaglandine oder Zytokine führen bei einer fortschreitenden Arthrose zu einer Beschleunigung der Matrixzerstörung. Intraartikulär applizierte Hyaluronsäure kann – zum Teil dosisabhängig – die Konzentrationen dieser Entzündungsmediatoren reduzieren, so dass das Verhältnis von Matrixsynthese

und Matrixzerstörung gebessert werden kann [43, 83].

**Einfluss von Hyaluronsäure auf Leukozyten/Immunzellen:** Unter dem Einfluss von Hyaluronsäure kommt es u.a. zu einer Modulation verschiedener Immunzellen:

- Minderung der Knorpeldegeneration durch neutrophile Granulozyten (MG abhängig) [94]
- Inhibierung der Lymphozyten Proliferation (MG-abhängig) [83]
- Inhibierung der Makrophagen Aktivität (hoch-molekulare HA) [38].

Fasst man die oben geschilderten, möglichen Einflussfaktoren zusammen, die exogen applizierte Hyaluronsäuren im arthrotisch veränderten Gelenk haben, so lässt sich erkennen, wie mannigfaltig die Wirkansätze der Hyaluronsäure in der Arthrosetherapie sind.

**Hyaluronsäuren im Rahmen der symptomatischen Gonarthrose-**

**therapie:** Mit Ausnahme von Hyalart, das als Arzneimittel zugelassen ist, werden die übrigen Hyaluronsäuren in Deutschland als Medizinprodukte geführt, was eine Kostenübernahme durch die Krankenkassen trotz nachgewiesener Wirksamkeit einzelner Produkte nahezu ausschließt. Der Cochrane-Review von Bellamy et al. [14] fasst viele klinische Daten zusammen. Reduziert man die Ergebnisse dieser Meta-Analyse auf die in Deutschland verbreitetsten Hyaluronsäuren, so ergeben sich für die auch von der FDA zugelassenen Produkte Hyalart, Orthovisc und Synvisc positive, Placebo-überlegene Wirksamkeits- und gute Sicherheitsprofile. Für die übrigen Produkte können größtenteils aufgrund mangelnder valider klinischer Daten keine Aussagen getroffen werden.

Kürzlich konnte erstmals auch in vivo nachgewiesen werden, dass speziell quervernetzte Hylane die Knorpeldegeneration verlangsamen können. Möglich ist ein solcher Nachweis über die Bestimmung von Kollagen-II-Abbauprodukten (zum Beispiel CTX II) im Urin und durch wiederholte MRT Untersuchungen mit Bestimmung des Knorpelvolumens [24, 100]. Diese Eigenschaften spielen insbesondere bei der Betreuung von Sportlern eine große Rolle, da zum einen die Arthroseschmerzen positiv beeinflusst werden können, zum anderen auch ein Schutz des noch vorhandenen Gelenkknorpels erfolgt.

**Hyaluronsäuren im Rahmen der post-arthroskopischen Gonarthrose-**

**therapie:** In tierexperimentellen Studien konnte anhand operativer Arthrosetherapie der positive Einfluss post-operativ applizierter Hyaluronsäuren auf den post-operativen Verlauf dokumentiert werden [61, 70]. Dabei gibt es im Tierexperiment Hinweise, dass der Zeitpunkt der HA-Substitution von Relevanz zu sein scheint, da sich bei i.a.-Applikation 2 Monate postoperativ ein besseres Ergebnis zeigt als bei einer Applikation unmittelbar nach dem Eingriff beobachtet werden kann [70]. Gomis et al. [42] konnten im Tierexperiment eine Reduktion der Nozizeptor-Afferenzen nach postoperativer Applikation einer hochmolekularen Hyaluronsäure sowohl an den A-delta- als auch an den C-Fasern über den Untersuchungszeitraum von 3 Wochen nachweisen. Diese postoperativen Effekte konnten auch in klinischen Studien beobachtet werden. So publizierte Hempfling [49] (2007) eine klinische Arbeit, in der ein langfristiger, positiver, der Kontrollgruppe über-

## Stufe 4: Endstadium Arthrosetherapie und Operation

Wenn stark symptomatisch und schlechte Lebensqualität

Arthroskopie  
Knorpeltherapie  
Umstellungsosteotomie  
Teilgelenkersatz  
Vollgelenkersatz

Wenn kontraindiziert

Opioid-Analgetika

Abbildung 1 Therapiealgorithmus bei Arthrose [18]

legener Effekt einer unmittelbar nach arthroskopischer Lavage bzw. Meniskus-Debridement applizierten Hyaluronsäure nachgewiesen werden konnte.

Metaanalysen zeigen eine Effektgröße von 0,34 (0,22–0,46), die teilweise schwierig zu interpretieren ist aufgrund der hohen Heterogenität der Studien und insbesondere der verwendeten Präparate. Die Effektgröße ist gering, etwa 6 Monate nach der Injektion [12]. Intraartikuläre Anwendung von Hyaluronsäure ist relativ sicher, auch wenn es immer wieder Einzelberichte über pseudoseptische Reaktionen gibt. Gleichzeitig ist darauf hinzuweisen, dass die intraartikuläre Hyaluronsäureinjektion eine deutlich länger anhaltende Schmerzkontrolle erlaubt als die intraartikuläre Glukokortikoidinjektion [13] und sie durchaus so in der Lage ist, einen Gelenkersatz hinauszuzögern [3]. Hinsichtlich der Schmerzreduktion finden sich vergleichbare Effekte wie bei der oralen Endzeitanwendung [11]. Hierdurch stellt die intraartikuläre Hyaluronsäureapplikation eine durchaus gute Alternative zur nicht steroidalen Anwendung, insbesondere bei älteren Patienten und bei entsprechenden Risikopatienten dar. Die intraartikuläre Injektion von Kortikosteroiden, z.B. Methylprednisolonacetat oder Triamcinolone Hexacetonid, haben einen raschen Wirkeintritt und eine Wirkdauer von etwa 1–3 Monaten [13, 14]. Es gilt jedoch zu bedenken, dass die intraartikuläre Injektion von Kortikoid die Rate von periprothetischen Infektionen erhöht, insoweit die Kortikoidinjektion innerhalb weniger Monate vor der Prothesenimplantation erfolgte.

Raveendhara et al. [86] führten eine Meta-Analyse mit dem Bayesian-Random-Effekt-Modell hinsichtlich der Effektivität von unterschiedlichen pharmakologischen Interventionen bei Knieosteoarthrose durch. Insgesamt wurden 137 Studien mit 33.243 Patienten berücksichtigt. 129 Studien mit 32.129 Patienten konnten hinsichtlich des Schmerzes ausgewertet werden. Alle Interventionen zeigten statistisch ein signifikant besseres Ergebnis als orale Placebo, mit einer Effektgröße von 0,18 (0,04–0,33) für die am wenigsten effektive Behandlung (Acetaminophen) und 0,63 (0,39–0,88) für die effektivste Behandlung, die intraartikuläre Hyaluronsäure-Therapie. Alle Behandlungen, außer der Acetaminophen-Behandlung,

erfüllten die Kriterien einer signifikanten Verbesserung. Naproxen, Ibuprofen, Diclofenac, intraartikuläre Hyaluronsäure und intraartikuläre Glukokortikoiden waren signifikant besser als Acetaminophen. Intraartikuläre Placeboanwendung war statistisch besser als die orale Placeboanwendung (Effektgröße 0,29). Intraartikuläre Behandlungen waren effektiver als orale Behandlungen.

Hinsichtlich der Funktion konnten 76 Studien (24.059 Teilnehmer) ausgewertet werden. Alle Interventionen, außer der intraartikulären Kortikosteroid-Behandlung waren statistisch signifikant besser als die orale Placebogabe mit einer Effektgröße von 0,15–0,45. Naproxen, Ibuprofen, Diclofenac und Celecoxib waren statistisch signifikant besser als Acetaminophen. Die intraartikuläre Anwendung von Hyaluronsäure war statistisch signifikant besser als die intraartikuläre Anwendung von Placebo und die intraartikuläre Anwendung von Glukokortikoiden. Die intraartikuläre Placebogabe war nicht signifikant besser als die orale Placebogabe (Effektgröße 0,15). Hinsichtlich der Gelenksteifheit konnten 55 Studien mit 18.267 Patienten ausgewertet werden. Naproxen, Ibuprofen, Diclofenac und Celecoxib waren statistisch signifikant besser als orale Placebogabe und Acetaminophen. Die intraartikuläre Hyaluronsäuregabe war statistisch signifikant besser als intraartikuläres Placebo. Die intraartikuläre Placebogabe war nicht besser als die orale Placebogabe (Effektgröße 0,1). Die Autoren schlussfolgerten, dass die intraartikuläre Behandlung der nichtsteroidalen antiinflammatorischen Behandlung überlegen war, wobei der Placeboeffekt der intraartikulären Therapie eine Rolle haben könne.

Trotz der guten Erfahrungen in der täglichen Praxis und dem guten Evidenzniveau gibt es sich teilweise widersprechende Publikation hinsichtlich der therapeutischen Richtlinien bei der Arthrose sowie auch bei Methanalysen widersprüchliche Darstellungen [23, 97, 19]. Diese sind teilweise bedingt durch methodische Unterschiede und auch unterschiedliche Produkte zur Viscosupplementation hinsichtlich der Konzentration, des Molekulargewichts, der molekularen Organisation und der Injektionsprotokolle.

Im Jahr 2014 gab es eine europäische Task Force, die sich aus 8 Experten aus

Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien und England zusammensetzte. Hierunter fanden sich 5 Rheumatologen, 2 operative Orthopäden und 1 Physiotherapeut. Diese Task Force nahm zum Stand der Viscosupplementation auf der Grundlage der zur Verfügung stehenden Literatur (Literatur-Reviews, Methanalysen und randomisierte kontrollierte Studien) Stellung. Insgesamt wurden 24 Fragen beantwortet [50].

### 1. Viscosupplementation als effektive Behandlung für eine milde und moderate Kniearthrose

Es fand sich für dieses Statement ein Konsens. Die Effektgröße hinsichtlich Schmerz wird in Methanalysen zwischen 0,34 (0,22–0,46) und 0,63 (0,36–0,88) bewertet [12, 9]. Hiermit war die Effektgröße nach 4 Wochen besser als bei anderen pharmakologischen Behandlungen wie beispielsweise Cox-2-Hemmern, NSAIDs, intraartikuläre Kortikoidinjektion und Paracetamol [9]. Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen auch Miller et al. sowie Bannuru et al. [77, 12].

Nicht nachzuvollziehen waren die Empfehlungen der ACR und OARSI [53, 71], dass Viscosupplementation als unsichere Behandlung bei der Kniearthrose anzusehen ist, sowie die Empfehlung der AAOS [56], dass Viscosupplementation nicht länger indiziert sei. Es fand sich hingegen ein Konsens zur ESCO-Gruppe [18], dass Viscosupplementation eine Rolle bei der Kniearthrose spielt (Abb. 1).

### 2. Viscosupplementation bei der Behandlung einer fortgeschrittenen Kniearthrose

Hierbei ist eine Kniearthrose mit dem Grad IV nach Kellgren Lawrence gemeint. Eine Viscosupplementation bei derartigen Patienten konnte laut der Expertengruppe nur empfohlen werden, wenn operative Therapiemaßnahmen nicht indiziert sind. Bei diesen Patienten kann die Viscosupplementation auch zu einer Reduktion von nicht steroidalen Antirheumatika führen.

### 3. Viscosupplementation bei milder und moderater Hüftarthrose

Anders als beim Kniegelenk sind die Empfehlungen für die Hüfte nicht so einheitlich. Insgesamt fehlt eine ausreichende Evidenz für die Frage, ob Viscosupplementation für die Hüftarthrose generell empfohlen werden kann. Die Literaturanalyse zeigt, dass die meisten Studien keine adäquate Zahl von Injekt-

tionen [88] oder nicht adäquate Indikationen [84, 6] vorweisen. Es liegt eine sehr große italienische Kohortenstudie [72] vor, die 1906 Patienten (4200 Injektionen) beinhaltet. Die Studie zeigt, dass bei ultraschallgeführter Hyaluronsäureinjektion ein großer Teil der Patienten einen lang andauernden positiven Effekt hat. Letztendlich fehlen randomisierte Studien bei dieser Indikation, speziell bei Crosslink-Einzelinjektionsprodukten liegen scheinbar gute klinische Resultate bei nicht kontrollierten Studien vor [27, 28, 96, 30, 75, 37, 24].

#### 4. Viscosupplementation bei starker Hüftarthrose

Es zeigt sich, dass die Viscosupplementation keinen Ersatz für die Hüftendoprothese darstellt [6, 24]. In einer großen Kohortenstudie mit 191 Patienten zeigte sich, dass nur ein Viertel der Patienten die auf eine Operation warteten, ein zufriedenstellendes klinisches Ergebnis zeigten. Bei Patienten, die nicht auf einer Operationsliste standen, zeigten hingegen 66,6 % eine hohe Zufriedenheitsrate [1].

#### 5. Viscosupplementation bei milder bis moderater Arthrose des Sprunggelenks

Hier fehlen kontrollierte Studien. De Groot et al. [33] zeigten nicht signifikante Unterschiede zwischen einer Injektion einer niedrig molekularen Hyaluronsäure (3–5 Dosierungen) und Kochsalz. Andere Autoren zeigten, dass 3–5 Injektionen mit einem intermediären Molekulargewicht durchaus effektiv sein können [90, 93, 21, 67, 2]. Vergleichbar zur Hüfte sind die Patienten mit einem geringeren Ausmaß an Arthrose die beste Patientengruppe [93, 67, 46].

#### 6. Viscosupplementation bei milder bis moderater Osteoarthritis an der Schulter

Hier finden sich nur zwei große kontrollierte Studien, die mit einer Multiinjektionsdosis durchgeführt wurden [16, 62] (Eine Studie inkludierte unterschiedliche glenohumerale Veränderungen, wie Arthrose oder Rotatorenmanschettenruptur und adhäsive Kapsulitis. Die Therapie war über 26 Wochen effektiv bei Patienten mit Osteoarthritis in der 3- und 5-Injektionsgruppe. Es zeigten sich keine Effekte bei Patienten ohne Arthrose.

In einer anderen Studie [62] wurden 300 Patienten mit Schulterarthrose ohne Rotatorenmanschettenruptur behandelt. Nach 26 Wochen ergab sich kein Unterschied zwischen der Serum- und der Placebo (Kochsalz)-Gruppe, außer in

der Sub-Gruppe ohne Rotatorenmanschettenläsion. In einer nicht kontrollierten Studie zeigten sich ermutigende Ergebnisse bei Patienten mit einer glenohumeralen Arthrose und intakter Rotatorenmanschette, die mit ein bis zwei intraartikulären Injektionen einer Crosslink-Hyaluronsäure behandelt wurden [80].

#### 7. Viscosupplementation am Trapezio-Metacarpal-Gelenk

Die meisten Studien zeigen eine milde bis moderate Effektivität von HA-Injektionen ins Trapezio-Metacarpal-Gelenk in offenen oder placebokontrollierten Studien [92, 52, 40, 78, 34, 69]. Im Vergleich zu Kortikoidinjektionen zeigt Hyaluronsäure einen etwas verzögerten, aber dann auch andauernden Effekt. Die meisten Studien haben jedoch eine geringe Studienqualität. Allgemein werden Empfehlungen gegeben für die Viscosupplementation als sekundäre Therapie für den Fall, dass nicht pharmakologische Therapieansätze wie beispielsweise Orthesen versagen [85]. Gleichfalls sollte im frühen Arthrosegrad eine HA-Injektion dann unter fluoroskopischer oder Ultraschallkontrolle erfolgen [55].

#### 8. Viscosupplementation bei frühen Arthrosegraden kann chondroprotektiven Effekt haben

Obwohl die Viscosupplementation keine offizielle Indikation hinsichtlich einer Disease-Modifizierung hat, zeigen verschiedene Studien einen potenziell chondroprotektiven Effekt auf Grund von komplexen Mechanismen, die die Verbesserung der Matrix Glucosaminoglycan Akkumulation, die Chondrozyten Proliferation, das Abnehmen von Anti-Fas und Nitrit-Oxide (No-induzierte Apoptosis) und die reduzierte Produktion von PGE 2, NO Metalloproteinasen MMP1, MMP3 und MMP13 anbelangt [65]. In Tierversuchen zeigte sich durch die Viscosupplementation eine reduzierte Knorpeldestruktion [65, 36]. Conrozier et al. und Henrotin et al. [26, 51] zeigten bei wiederholter Hyal-G-F-20-Injektion eine Abnahme des Typ-2-Kollagen-Abbaus aufgrund einer Reduzierung von CTX II im Urin, Serum Coll2-1 und Coll2-1NO2, 3 Monate nach der Injektion.

In einer offenen Studie zeigten Wang und Mitarbeiter [100] bei 78 Patienten (39 Patienten erhielten 4 Zyklen von 3 x 2 ml intraartikulär Hyalan GF 20

in einem Sechsmonats-Intervall und 39 Patienten erhielten die Standard-Behandlung ohne Injektion), dass die Viscosupplementation bei Patienten mit symptomatischer Kniearthrose einen positiven Effekt auf die Knorpelpräservierung gemessen durch Knorpelvolumen und Defektgröße mittels MRI hatte [52].

#### 9. Viscosupplementation ist sicher und so gut toleriert bei Patienten mit Osteoarthritis des Kniegelenks und bei anderen Gelenken

Während Rutjes et al. [89] relevante Nebenwirkungen bei der Verwendung von Hyaluronsäure sahen, konnten Bannuru et al. [10] diese Schlussfolgerung nicht nachvollziehen. Sie basierten ihre Schlussfolgerung auf die Literatur (RCTs und Metaanalysen) [45, 29] und eigene klinische Erfahrungen, die zeigten, dass Viscosupplementation viel weniger unerwünschte Wirkungen hat als andere Behandlungsoptionen wie beispielsweise nichtsteroidale Antirheumatika [10, 15], Opioiden [7, 63] und Paracetamol [63, 17].

Gelenkreaktionen nach Viscosupplementation sind normalerweise mild und moderat mit nur geringem Knieschmerz, welcher durch Schonung, Eis und Analgetika gut zu behandeln ist [45]. Die Beschwerden dauern üblicherweise nur wenige Tage an. Eine pseudo-septische Reaktion ist extrem selten und erfolgt in der Regel bei Hyaluronsäuren mit tierischem Ursprung [41].

#### 10. Lokale unerwünschte Reaktionen (Schmerz, Schwellung, pseudo-septische Reaktionen) finden sich häufiger bei der Viscosupplementation tierischen Ursprungs als bei solchen, die durch Biofermentation entstanden sind.

Für diese Aussage findet sich keine ausreichende Evidenz [45, 29, 41]. Die meisten Studien, die Produkte vergleichen, finden keinen Unterschied in der Sicherheit und Tolerabilität. Trotz der Schlussfolgerung von Reichenbach et al. und Kirchner et al. [87, 60], die mehr schmerzhafte Reaktionen und Ergüsse bei Patienten bei einer Behandlung mit Hyalan GF-20 sahen als bei anderen Patienten.

#### 11. Aufgrund des Sicherheitsprofils sollte Viscosupplementation nicht nur bei Patienten verwendet werden, die nicht adäquat auf Analgetika und nicht steroidale Antirheumatika reagieren.

Obwohl für diese Frage keine Evidenz vorliegt, gibt es doch die Tendenz zu ei-

nem Statement für den Gebrauch von Viscosupplementation, da hierdurch nicht steroidale Analgetika eingespart werden können.

*12. Die Therapie mit Viscosupplementation stellt eine positive Indikation dar und bedeutet nicht, dass nichts Besseres vorliegen würde.*

Der Schmerz bei der Osteoarthrose ist ein multifaktorieller. Die Tatsache dass Knieschmerzen vorliegen, stellt nicht automatisch eine Indikation zur Viscosupplementation dar. HA wird nicht empfohlen bei fehlendem Response auf eine Kortikoidinjektion bei endgradiger Arthrose, die mit einer Prothese versorgt werden muss, bei klinisch relevantem Malalignment, bei persistierenden Beschwerden auf Grund von Meniskuläsionen, bei neuropathischen Gelenken und bei Tendinopathien.

*13. Die Schulung von Ärzten beeinflusst den Erfolg bei der Viscosupplementation-Behandlung.*

Es findet sich ein Konsens zwischen den Experten, dass eine effektive Viscosupplementation 3 Kriterien erfüllen muss: gute klinische Indikation, adäquate Dosierung, streng intraartikuläre Injektion. Dementsprechend müssen Therapeuten entsprechend geschult werden. Im erweiterten Sinne ist eine „No Train no Use“ Politik für die Viscosupplementation angezeigt.

*14. Präparate zur Viscosupplementation unterscheiden sich erheblich von einander und Ergebnisse von einem Präparat können nicht auf das andere Präparat extrapoliert werden.*

Insgesamt gibt es mehr als 100 vermarktete HA-Produkte weltweit. Diese differieren erheblich hinsichtlich des Ursprungs (tierische oder bakterielle Fermentation), des Molekulargewichts (von 0,7–3 MDa), der molekularen Struktur (linear, cross-linked, mixed oder beides). Die Methode der cross-link-Konzentration (0,8–30 mg/ml), dem rheologischen Verhalten (Gel oder flüssig). Einige sind assoziiert mit anderen Molekülen (Mannitol, Sorbitol, Chondroitin Sulfat) mit unterschiedlichen Konzentrationen. Aufgrund dieser Rahmenbedingungen gibt es keine einzelne Klasse von HA-Produkten.

*15. Die Dosierung (Anzahl der Injektionen) muss evidenzbasiert sein.*

So zeigte sich ein großer Konsens bevor eine neue Dosierung eingeführt wird (z.B. Mehrfach- oder Einzelinjektio-

nen). So müssen kontrollierte Non-inferiority-Studien durchgeführt werden. Ein solcher Prozess wurde beispielsweise bei Hylan GF-20 vor Einführung der Einfachinjektion durchgeführt [27, 28, 22]. Bei einem mittleren Molekulargewicht zeigt hingegen eine randomisierte prospektive Untersuchung von 2 unterschiedlichen Dosierungen (3 x 2 ml wöchentlich versus 1 x 6 ml) mit demselben Effekt auf die Effektivität, wobei die 3 x 2 ml Injektionen effektiver den Schmerz reduzierten [102].

*16. Cross-linking führt zu einem verlängerten intraartikulären Nachweis von Hyaluronsäure im Gelenk.*

Diese Aussage ist durch Studien belegt [64, 66]. Zusätzliches Hinzufügen von antioxidativen Molekülen wie Mannitol [25] oder Sorbitol [48] konnte weiterhin zu einer reduzierten In-situ-Degradation von Hyaluronsäure führen.

*17. Eine Einzelinjektion sollte nur mit solchen Produkten durchgeführt werden, die hierfür auch entsprechend zugelassen sind.*

Es zeigt sich, dass eine Einzelinjektion von linearen Hyaluronsäuren nicht effektiver ist als eine Kochsalzinjektion [66, 64] und 6 ml einer linearen Hyaluronsäure weniger effektiv als 3 x 2 ml wöchentliche Injektionen derselben Hyaluronsäure sind [102].

*18. Der beste Zugang zum Kniegelenk ist in der lateralen mid-patellaren Region.*

Es existiert eine erhebliche Debatte, welches der beste Zugang für eine Injektion am Kniegelenk ist [35, 20]. Kein Zugang ist 100 % akkurat. Die Genauigkeit kann durch eine Ultraschall-gestützte Injektion erhöht werden. Die meisten Autoren stimmen zu, dass der laterale mid-patellare oder supero-laterale Zugang der am meisten preferierte ist. Der zweite kann verwendet werden, wenn das Kniegelenk nicht gut gestreckt werden kann oder wenn nur eine minimale Flüssigkeit im Kniegelenk vorliegt. Die Genauigkeit der vorderen Zugänge bewegt sich zwischen 55 und 75°, während der laterale mid-patellare Zugang eine Genauigkeit von 76–93 % hat. Auch hier ist es jedoch wichtig, die injizierenden Therapeuten entsprechend zu schulen.

*19. Außerhalb des Kniegelenks (z.B. Hüfte, Schulter, Sprunggelenk, Trapezio-metacarpal-Gelenk) sollte die Viscosupplementation immer unter fluoroskopischer oder Ultraschall-Kontrolle erfolgen.*

Hier findet sich ein breiter Konsens hinsichtlich des Trapezio-metacarpal-

Gelenks. Bezüglich Sprunggelenk und Schulter findet sich kein weitergehender Konsens. Am Sprunggelenk zeigt die Kadaverstudie, dass die Genauigkeit bei Ultraschall kontrollierter Injektion bei 100 % lag und nur bei 85 % bei nicht kontrollierten Injektionen [101, 69].

*20. Prediktive Faktoren für den Erfolg der Viscosupplementation sind bisher noch nicht ausreichend untersucht.*

Der einzige prediktive Faktor für ein schlechtes Ergebnis ist das fortgeschrittene Stadium der Erkrankung [27, 28, 67, 46, 95, 31, 73, 74]. Biomarker könnten in Zukunft eventuell einen prognostischen Faktor darstellen. Insbesondere die Kombination von Biomarker und Kernspintomografie sind für die Zukunft in diesem Feld vielversprechend.

*21. Die gleichzeitige Injektion von Hyaluronsäure und Glukocortocoid in ein Gelenk*

Hierzu findet sich in der Literatur kein Konsens. In einem Tiermodell zeigte sich, dass eine gemeinsame Injektion effektiver war als die HA-Injektion alleine hinsichtlich der Knorpeldegeneration [58]. Verschiedene Studien zeigen, dass die Injektion von Kortikosteroid zwischen Injektionstag bis zur 4. Woche effektiver hinsichtlich der Schmerz-injektion war als die Injektion von Hyaluronsäure. Zwischen der 4. und 8. Woche waren die Ergebnisse vergleichbar und nach der 8. Woche zeigte die Hyaluronsäure eine größere Effektivität [12]. Die Kombination Steroid/Hyaluronsäure ist klinisch gerechtfertigt, da diese zur schnellen Beschwerde-besserung führt. Trotz eines potenziell synergetischen Effekts von Steroiden und Hyaluronsäure [44, 81, 32] sind die vorliegenden Studien noch nicht ausreichend, um hier eine definitive Aussage zu erlauben.

*22. Wenn Viscosupplementation unter Fluoroskopiekontrolle eingebracht wird, sollte der Kontrastmittelanteil so gering wie möglich sein.*

Es gibt einen unerwünschten Verdünnungseffekt der Viscosupplementation, der die Wirkeffektivität reduziert. Aus diesem Grunde sollte Gelenkflüssigkeit bei einem vorliegenden Gelenkerguss auch entfernt werden [98]. Konsequenterweise sollte das Volumen des Kontrastmittels so gering wie möglich sein. Es gibt auch einen Dosis abhängigen nachteiligen rheologischen Effekt [10].

23. Es sollte eine 24-stündige Ruhephase nach Viscosupplementation empfohlen werden.

Hierzu gibt es momentan noch keine belastungsfähigen Daten. Die Expertenmeinung ist, dass zwischen 12 und 24 Stunden durchaus Spaziergänge oder geringe Aktivitäten durchgeführt werden können. Impact-Belastungen oder das Tragen von schweren Lasten sollten jedoch vermieden werden.

24. Viscosupplementation ist eine kosteneffektive Behandlung der Kniearthrose

Hierzu gibt es bis jetzt noch wenige Daten [47, 76, 99, 57]. Eine neuere Studie zeigte, dass HA sowohl billiger war als

auch mehr effektiv als eine konventionelle Behandlung mit nicht steroidalen Antirheumatika und Analgetika [47].

OUP

**Interessenkonflikt:** Keine angegeben

#### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jörg Jerosch  
Johanna Etienne Krankenhaus  
Klinik für Orthopädie, Unfallchirurgie  
und Sportmedizin  
Am Hasenberg 46  
40416 Neuss  
J.Jerosch@ak-neuss.de

## Literatur

1. Abate M, Scuccimarra T, Vanni D, Pantalone A, Salini V: Femoroacetabular impingement: is hyaluronic acid effective? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014; 22: 889–92
2. Abate M, Schiavone C, Salini V: Hyaluronic acid in ankle osteoarthritis: why evidence of efficacy is still lacking? *Clin Exp Rheumatol.* 2012; 30: 277–81
3. Abbott T, Altmann RD, Dirnef R et al.: Do hyaluronic acid injections delay total knee replacement surgery? *Arthritis Rheum* 2013; 65: 910–1
4. Adverse effects associated with non-opioid and opioid treatment in patients with chronic pain. *Clin Drug Investig.* 2012; 32 Suppl 1: 53–63
5. Aihara S, Murakami N, Ishii R et al.: Effects of sodium hyaluronate on the nociceptive response of rats with experimentally induced arthritis. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1992; 100: 359–65
6. Atchia I, Kane D, Reed MR, Isaacs JD, Birrell F. Efficacy of a single ultrasound-guided injection for the treatment of hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 110–6
7. Avouac J, Gossec L, Dougados M: Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15: 957–65
8. Balazs E: The physical properties of synovial fluid and the specific role of hyaluronic acid. In Helfet AJ (ed) *Disorders of the knee.* Philadelphia: Lippincott, 1982: 61–74
9. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE: Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015; 162: 46–54
10. Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE: Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 43: 593–99
11. Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE: Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43: 593–9
12. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR et al.: Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis-metaanalysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2011; 19: 611–19
13. Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE: Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1704–11
14. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD005328 [review]
15. Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, Slørdal L: Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *BMJ* 2004; 329: 1317–22
16. Blaine T, Moskowitz R, Udell J: Treatment of persistent shoulder pain with sodium hyaluronate: a randomized, controlled trial. A multicenter study. *J Bone Joint Surg Am.* 2008; 90: 970–9

Die vollständige Literatur finden Sie im Internet unter:

[www.online-oup.de](http://www.online-oup.de)



ofa bamberg

[www.ofa.de](http://www.ofa.de)

## Spiel, Satz und Sieg – gegen den Tennisarm

**Dynamics Plus  
Epicondylitisbandage**

dynamics<sup>®</sup>  
**plus**

Die **intelligente**  
orthopädische Versorgung



Mehr über das innovative Wirkprinzip gegen Tennis- und Golfer-Ellenbogen unter [www.ofa.de/plus-epi](http://www.ofa.de/plus-epi)