

Arthrotherapie mit Recosyn® forte

Recosyn® forte zur Behandlung von degenerativen und traumatischen Veränderungen in Synovialgelenken – Ergebnisse einer nicht-interventionellen Studie

Einleitung:

Osteoarthritis, auch als degenerative Arthritis oder degenerative Gelenkerkrankung bezeichnet, ist die häufigste Ursache in Industrieländern für eine chronische Funktionsbeeinträchtigung des Bewegungsapparates mit Mobilitätsverlust und eine der häufigsten auftretenden Gelenkerkrankungen bei Erwachsenen überhaupt. Die Behandlung ist primär auf Schmerzbeseitigung und Funktionsverbesserung ausgerichtet und kann, da Arthrose nicht heilbar ist, lediglich zu einer Verzögerung der Arthroseprogression durch Hemmung der Knorpeldestruktion beitragen. Die OARSI (*Osteoarthritis Research Society International*)-Leitlinien empfehlen zur nicht-chirurgischen Behandlung der Knieosteoarthritis primär konservative biomechanische Therapieansätze, intraartikuläre Kortikosteroide, Bewegung, Krafttraining und Gewichtskontrolle. Als weitere, geeignete Behandlungsformen für bestimmte klinische Subphänotypen der Knieosteoarthritis gelten Behandlungen mit Acetaminophen (Paracetamol), Balneotherapie, Capsaicin, Duloxetin, orale nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und topische NSAR [1]. Die systemischen Nebenwirkungen von NSAR bei oraler Gabe schließen allerdings ihren Einsatz als Dauermedikation aus, so dass die Anwendung von intraartikulärer Hyaluronsäure als sichere Alternative in der Arthrose-Therapie angesehen wird [2]. Ihre Wirkung beruht darauf, den verminderten Gehalt der Gelenkflüssigkeit an Hyaluronsäure, der bei Arthrose-Patienten vorliegt, wiederherzustellen und dadurch die Viskosität der Gelenkflüssigkeit zu erhöhen und das Knorpelgewebe zu schützen. Bei Gonarthrose-Patienten wurde gezeigt, dass eine Behandlung mit Hyaluronsäure zu einer Verlangsamung der Arthrose-Progression beitragen kann und so den Zeitpunkt bis zum Ersatz eines Kniegelenks signifikant hinauszögert [3].

Die Behandlung der Gonarthrose mit intraartikulärer Hyaluronsäure wird von der *European League of Rheumatism* (EULAR) in ihren Leitlinien von 2003 empfohlen. Auch das *American College of Rheumatology* führt die Behandlung mit Hyaluronsäure bei der Kniearthrose ebenfalls seit dem Jahr 2000 auf. Die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) und der Berufsverband für Orthopädie und Unfallchirurgie (BVOU) weisen zudem darauf hin, dass die Therapie mit Hyaluronsäure als intraartikuläre Injektion einen wichtigen Bestandteil der konservativen Arthrotherapie darstellt. Was die Datenlage zur Effektivität von Hyaluronsäure angeht, zeigt die überwiegende Mehrheit von Meta-Analysen eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo [4]. Auch die Ergebnisse einer Cochrane-Begutachtung sprechen für den intraartikulären Einsatz der Hyaluronsäure bei Gonarthrose [5]. Diese Metaanalyse aus 72 prospektiven kontrollierten Studien bestätigt die praktische Erfahrung, dass Hyaluronsäure ähnlich gut wie eine NSAR-Dauertherapie Schmerzen und Gelenkfunktionen verbessert. Es ist jedoch zu beachten, dass nicht alle im Markt befindlichen Hyaluronsäureprodukte für die Behandlung sämtlicher Gelenke entsprechend ihrer Zulassung oder Zweckbestimmung eingesetzt werden dürfen. Mit dem gemäß den EU-Richtlinien zertifizierten Medizinprodukt Recosyn® forte steht ein Hyaluronsäurepräparat zur intraartikulären Arthrotherapie zur Verfügung, das bei allen Gelenken angewendet werden kann. Der Bestandteil des Präparats ist eine spezifische Hyaluronsäurefraktion mit definierter molekularer Kettenlänge (2,1 Mio Dalton), deren Hyaluronsäuremoleküle quervernetzt sind.

In der hier beschriebenen Studie zur Anwendung von Recosyn® forte bei der Therapie von degenerativen und traumatischen Veränderungen in Synovialgelenken wurde die Wirksamkeit sowie Verträglichkeit unter den Bedingungen der täglichen orthopädischen Praxis an einer relativ großen Patientenpopulation untersucht. Diese Studie wurde -analog zu nicht-interventionellen Studien mit Arzneimitteln- gemäß den Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte durchgeführt.

Patienten/Material und Methoden

Patienten:

In die nicht-interventionelle Studie (NIS) sollten Patienten mit einer degenerativen oder traumatischen Veränderung in Synovialgelenken, wie die symptomatische Osteoarthrose, eingeschlossen werden, bei denen eine Therapie mit Recosyn® forte vorgesehen war und keine Kontraindikationen gemäß der Gebrauchsanweisung vorlagen. Die Behandlung der Patienten mit Recosyn® forte erfolgte entsprechend der therapeutischen Entscheidung des behandelnden Arztes.

Studiendesign:

Vor Beginn der NIS wurde von einer unabhängigen Ethikkommission (Freiburger Ethik-Kommission International) ein positives Votum erteilt. Insgesamt wurden 426 Patienten aus 47 Zentren in Deutschland eingeschlossen. Die geplante Beobachtungsdauer pro Patient erstreckte sich über den Zeitraum von etwa 5-9 Wochen. An insgesamt vier Zeitpunkten wurde der Therapieverlauf dokumentiert. Entsprechende Untersuchungen fanden

an den Tagen statt, an denen die Injektionen erfolgten (Visite 1-3) und circa 1-4 Wochen nach der letzten Injektion (Visite 4). Die Untersuchung sowie Dokumentation der Erhebungsdaten bei den Visiten 1-3 fand vor der jeweiligen Injektion statt. Je nach Größe des Gelenks konnten bis zu zwei Milliliter des Studienprodukts intraartikulär verabreicht werden. Bei der Anwendung am Knie wurden drei Injektionen von Recosyn® forte in wöchentlichem Abstand empfohlen. Bei Hüfte, Knöcheln und Schultern konnten ein bis drei Injektionen erforderlich sein, dabei sollten die klinische Erfahrung und die beim Patienten erzielte Besserung über die Anzahl der Anwendungen entscheiden.

Sowohl eine bestimmte Vorbehandlung als auch eine therapiebegleitende Anwendung von anderen Medizinprodukten und/oder anderen Medikamenten war nicht vorgegeben und lag im Ermessen des behandelnden Arztes. Zu Therapiebeginn wurde ein klinischer Ausgangsbefund erhoben hinsichtlich Schmerzen, Beweglichkeit und Art des zu behandelnden Gelenks sowie eine Beurteilung der Beeinträchtigung der Lebensgewohnheiten. Die Effektivität der Recosyn® forte Injektionen bezogen auf die Wirksam- und Verträglichkeit wurde während der Zwischenuntersuchungen und bei Therapieende beurteilt. Aufgrund des nicht-interventionellen Charakters dieser Studie wurde kein fester Behandlungszeitraum definiert. Der Zeitpunkt der Zwischenuntersuchungen und das Therapieende konnten entsprechend ärztlicher Entscheidung variabel und patientenorientiert gestaltet werden. Unerwünschte Wirkungen und Vorkommnisse wurden auf einem separaten Berichtsbogen dokumentiert.

Statistische Auswertung:

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte unabhängig durch das Auftragsforschungsinstitut ANFOMED GmbH (Möhrendorf, Deutschland) und wurde deskriptiv und explorativ mit dem Programmsystem SAS™ vorgenommen. Für Variablen, die im Verlauf der Datenerhebung mehrmals dokumentiert wurden, erfolgte eine Analyse gemäß der *Last Observation Carried Forward (LOCF)*-Methode, d.h. für die Verlaufsbeurteilung wurde der jeweils letzte vorhandene Wert verwendet. Eine Übersicht der zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten vorhandenen Daten ist in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 1:

Vorliegende Patientendaten zu den einzelnen Dokumentationszeitpunkten

Dokumentationszeitpunkt	Anzahl (n)	Prozent (%)*
Therapiebeginn	426	100,00
1. Zwischenuntersuchung	424	99,53
2. Zwischenuntersuchung	419	98,36
Abschlussuntersuchung	426	100,00

*Angaben bezogen auf alle Patienten (n=426)

Ergebnisse

Demografische Daten:

Die statistische Analyse umfasste die Daten von 426 Patienten aus 47 Zentren. Eine Zusammenfassung der demografischen Daten bei Therapiebeginn ist in Tabelle 2 dargestellt. Die Patientenkohorte wies ein Durchschnittsalter von 66,65 Jahren auf, der jüngste Studienteilnehmer war 25 Jahre und der älteste 94 Jahre alt. Etwas mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patienten war weiblich (54,12 %). Der mittlere Body Mass Index lag bei 27,68 kg/m², wobei 47,33 % der Patienten übergewichtig waren und 22,99 % als adipös galten. Die meisten Patienten litten an einer degenerativen Osteoarthritis (84,27 %) und das am häufigsten betroffene Gelenk war das Knie (82,03 %; Abbildung 1).

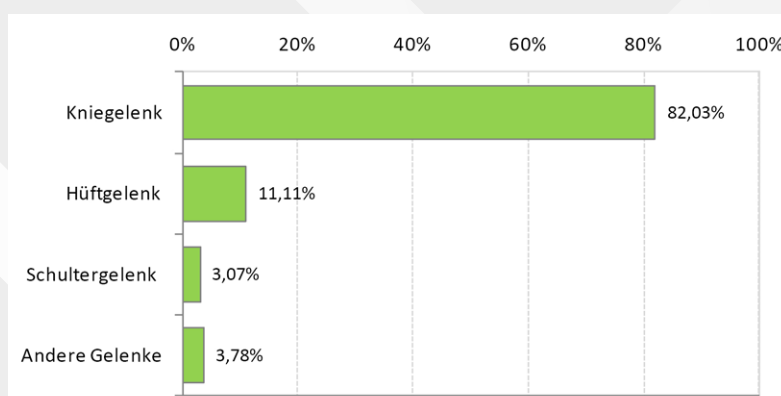


Abbildung 1: Betroffenes Gelenk (n=423).

Mehr als die Hälfte der Patienten (58,92 %) wurde bereits vor Therapiebeginn gegen Schmerzen und Entzündungen behandelt. Am häufigsten wurden dabei NSAR (77,29 %) eingesetzt und diese nach Bedarf angewandt (60,31 %). Innerhalb der letzten drei Monate vor Therapiebeginn wurden am häufigsten Behandlungen mit Ibuprofen (50,60 %), Diclofenac (22,71 %), Metamizol-Natrium (15,54 %) oder mit Paracetamol (8,37 %) durchgeführt (Tabelle 2).

Tabelle 2:

Demographische Daten der Patienten und Angaben zu Schmerz- und Entzündungsbehandlung innerhalb der letzten drei Monate vor Therapiebeginn

Parameter	Anzahl (n)		Prozent (%)
Patienten	426		
Zentren	47		
Patienten pro Zentrum			
Mittelwert ± SD		9,06 ± 2,29	
Spanne		1,00 – 10,00	
Durchschnittsalter (Jahre, n=423)			
Mittelwert		66,65 ± 13,14	
Spanne		25,00 – 94,00	
Body Mass Index (kg/m², n=374)			
Mittelwert		27,68 ± 4,84	
Spanne		17,04 – 48,55	
Geschlecht (n=425)			
Frauen	230		54,12
Männer	195		45,88
Diagnose der Erkrankung (n=426)			
Ohne Angabe	6		1,41
Mit Angabe (Mehrfachnennungen möglich)	420		98,59
Degenerative Osteoarthritis	359		84,27
Traumatische Osteoarthritis	19		4,46
Sonstige Angaben	51		11,97
Mittlere Dauer der Beschwerden (Jahre, n=423)			
Mittelwert		4,17 ± 5,84	
Spanne		0,01 – 63,00	
Behandlung von Schmerz-/Entzündung vor Therapiebeginn (n=426)			
Ohne Behandlung	175		
Mit Behandlung	251		
Ibuprofen	127		50,60*
Diclofenac	57		22,71*
Metamizol-Natrium	39		15,54*
Paracetamol	21		8,37*
Sonstige Behandlung	47		18,73*

*Prozentangaben bezogen auf 251 Patienten mit Behandlung(en) vor Therapiebeginn

Die durchschnittliche Beobachtungszeit lag bei etwas mehr als sechs Wochen. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (90,59 %) erhielt drei Recosyn® forte Injektionen während der Dauer der NIS mit einem mittleren zeitlichen Abstand zwischen der ersten und zweiten Injektion von 9,67 Tagen und zwischen zweiter und dritter Injektion von 9,02 Tagen. Am häufigsten wurde jeweils eine Zeitspanne zwischen den Injektionen von sieben Tagen eingehalten (zwischen 1. und 2. Injektion: 51,70 % der Patienten; zwischen 2. und 3. Injektion: 53,93 % der Patienten). Für Patienten mit Angabe zur Injektionsdosis von Recosyn® forte bei Visite 1-3 wurde durchweg eine Injektionsmenge von 2 ml dokumentiert.

Wirksamkeit:

Die Wirksamkeit von Recosyn® forte wurde durch die Dokumentation der Schmerzintensität sowohl in Ruhe als auch in Bewegung während des Therapieverlaufs bei allen vier vorgesehenen Untersuchungen (Visiten 1-4) beurteilt. Weiterhin wurde der Erfolg der Recosyn® forte Behandlung über die Besserung der Beweglichkeit des betroffenen Gelenks und das Ausmaß der Beeinträchtigung der Lebensgewohnheiten gemessen. Zur Beurteilung wurde jeweils eine visuelle Analogskala (VAS-Skala) herangezogen.

Schmerzintensität:

Die Beurteilung der Intensität des Schmerzes in Ruhe sowie bei Bewegung während der Therapiephase ist in Abbildung 2 dargestellt. Im Verlauf der NIS war eine kontinuierliche Abnahme der Schmerzintensität zu verzeichnen. Die Angabe von 0 VAS-Punkten bedeutete keine Schmerzen und die Angabe von 10 entsprach den stärksten vorstellbaren Schmerzen.

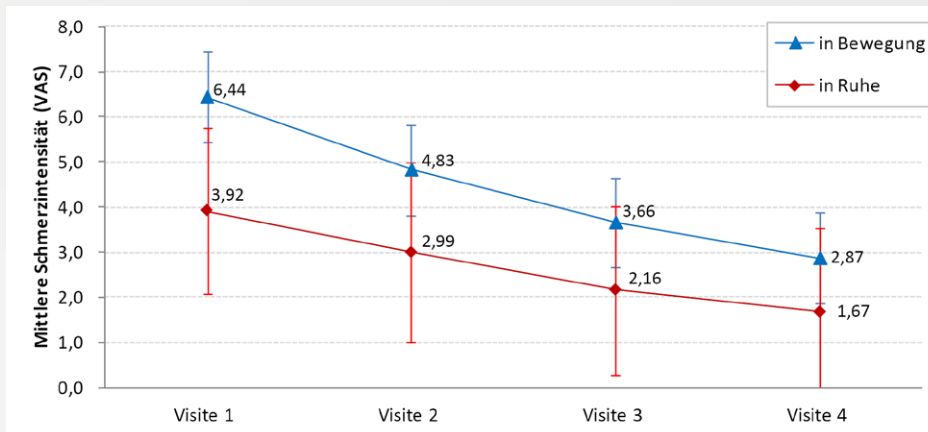


Abbildung 2: Beurteilung der Intensität der Schmerzen in Ruhe und in Bewegung unter der Therapie mit Recosyn® forte (LOCF \pm Standardabweichung, n=425).

Der Mittelwert der Intensität des Ruheschmerzes bei der ersten Visite betrug in Ruhe 3,92 (\pm 2,57; Median 4,00) Punkte. Bei der zweiten Visite wurde ein durchschnittlicher VAS-Wert von 2,99 (\pm 2,16; Median 3,00), bei der dritten Visite von 2,16 (\pm 1,90; Median 2,00) und bei Abschluss von 1,67 (\pm 1,76; Median 1,00) erfasst. Was die mittlere Intensität des Bewegungsschmerzes angeht, wurde bei der ersten Visite ein VAS-Wert von 6,44 (\pm 1,82; Median 6,90) verzeichnet. Dieser fiel bei der zweiten Visite auf 4,83 (\pm 1,99; Median 5,00), bei der dritten Visite auf 3,66 (\pm 1,88; Median 4,00) und bei Abschluss auf 2,87 (\pm 1,87; Median 3,00). Insgesamt konnte im Verlauf der Studie eine signifikante Abnahme der Schmerzintensität in Ruhe um 2,25 VAS-Punkte sowie bei Bewegung um 3,57 VAS-Punkte erreicht werden ($p < 0,0001$).

Für Patienten mit Schmerzen bei Visite 1 wurde ausgewertet, ob und nach der wievielten Recosyn® forte Injektion eine Besserung der Schmerzen auftrat (siehe Abbildung 3). Die Mehrheit der Patienten gab an, dass eine Besserung bereits nach der ersten Injektion von Recosyn® forte wahrnehmbar war (in Ruhe, 62,11 %; bei Bewegung, 74,88 %) und die größte Besserung zumeist nach der dritten Injektionsbehandlung erzielt werden konnte (in Ruhe, 44,21 %; bei Bewegung, 54,03 %). Der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, für die eine Linderung ihrer Schmerzen im gesamten Verlauf der NIS wahrnehmbar war, lag bei 91,58 % (Schmerzen in Ruhe) bzw. bei 97,87 % (Schmerzen bei Bewegung).

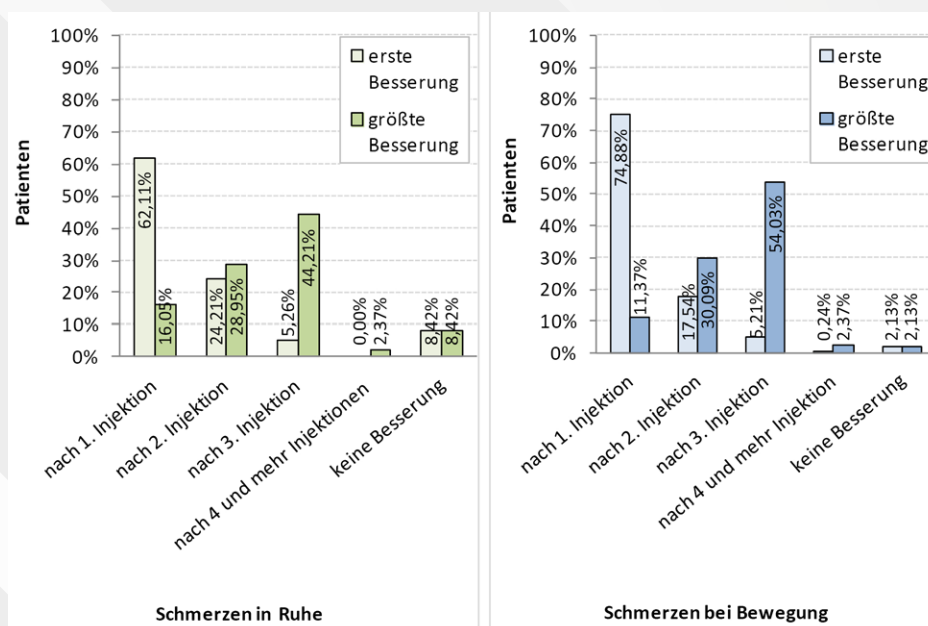


Abbildung 3: Gegenüberstellung der ersten bzw. größten Besserung der Schmerzen in Ruhe und bei Bewegung unter der Therapie mit Recosyn® forte (n=380 bzw. n=422 Patienten mit Schmerzen bei Visite 1 und Angaben zu Schmerzen im weiteren Verlauf).

Die zu Beginn bestehende Schmerzsymptomatik bei Osteoarthrose-Patienten konnte mit Recosyn® forte somit äußerst wirksam gelindert werden, die Schmerzintensität sowohl in Ruhe als auch bei Bewegung nahm während der Therapiephase deutlich ab und eine Besserung war oft schon nach nur einer Injektion wahrnehmbar.

Einschränkung der Beweglichkeit:

Vor der ersten Recosyn® forte Injektion wurde von den Patienten eine Einschätzung der Einschränkung der Beweglichkeit des betroffenen Gelenks vorgenommen. Es wurde eine mittelschwere Einschränkung der Beweglichkeit von 5,02 (\pm 2,20; Median 5,00) VAS-Punkten ermittelt.

Bei den darauffolgenden Visiten, Visite 2-4, bedeutete ein Skalenpunkt von 0 *keine Besserung der Beweglichkeit* und 10 Punkte entsprachen einer *maximal vorstellbaren Besserung der Beweglichkeit*. Bei Visite 2 betrug der mittlere Skalenwert 4,14 (\pm 2,45; Median 4,00) und stieg dann auf eine mittlere Punktzahl von 4,66 (\pm 2,67; Median 5,00) bei Visite 3. Bei Abschluss (Visite 4) wurde ein VAS-Wert von 5,22 (\pm 2,99; Median 5,00) Punkten erfasst (Abbildung 4).

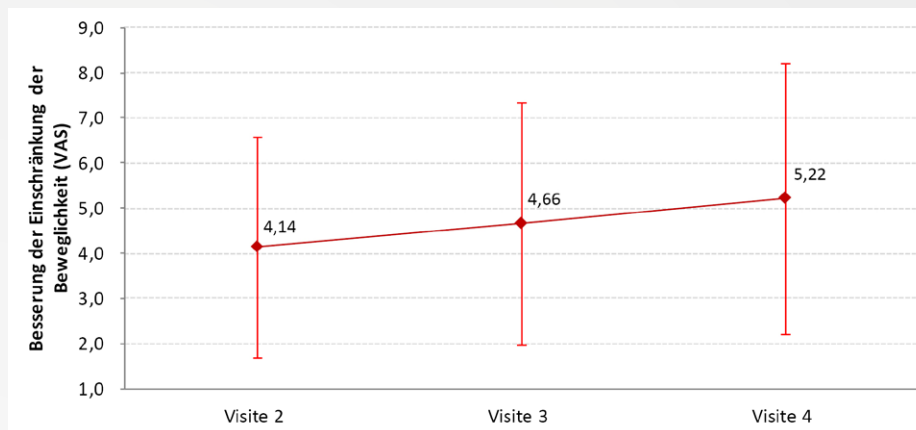


Abbildung 4: Beurteilung der Besserung der Beweglichkeitseinschränkung des betroffenen Gelenks unter der Therapie mit Recosyn® forte (LOCF \pm Standardabweichung, n=424).

Die überwiegende Mehrheit der teilnehmenden Patienten mit einer Einschränkung bei Visite 1 (94,42 %) gab an, dass eine Besserung der Gelenkbeweglichkeit bereits nach der ersten Injektion von Recosyn® forte wahrnehmbar war. Die größte Besserung trat häufig nach der ersten (35,92 %) oder dritten (38,11 %) Injektion von Recosyn® forte ein (Abbildung 6).

Beeinträchtigung von Lebensgewohnheiten:

Eine Einschätzung der Beeinträchtigung von Lebensgewohnheiten wurde während der NIS bei jeder Visite von den Patienten selbst vorgenommen. Die Angabe von 0 VAS-Punkten bedeutete *keine Beeinträchtigung* und die Angabe 10 die *stärkste vorstellbare Beeinträchtigung der Lebensgewohnheiten*. Der mittlere VAS-Skalenwert wurde bei der ersten Visite mit 5,63 (\pm 1,97; Median 6,00) Punkten angegeben. Im Beobachtungszeitraum war eine kontinuierliche Reduktion der Beeinträchtigung der Lebensqualität zu verzeichnen (Abbildung 5). Bei der zweiten Visite betrug der durchschnittliche VAS-Wert 4,56 (\pm 2,04; Median 5,00), bei der dritten Visite 3,52 (\pm 1,97; Median 4,00) und bei Abschluss 2,77 (\pm 1,99; Median 3,00). Die Abnahme um 2,86 VAS-Punkte (Visite 1-4) entsprach einer statistisch signifikanten Verbesserung der Lebensgewohnheiten der Patienten, die im Rahmen dieser NIS mit Recosyn® forte behandelt wurden ($p < 0,0001$).

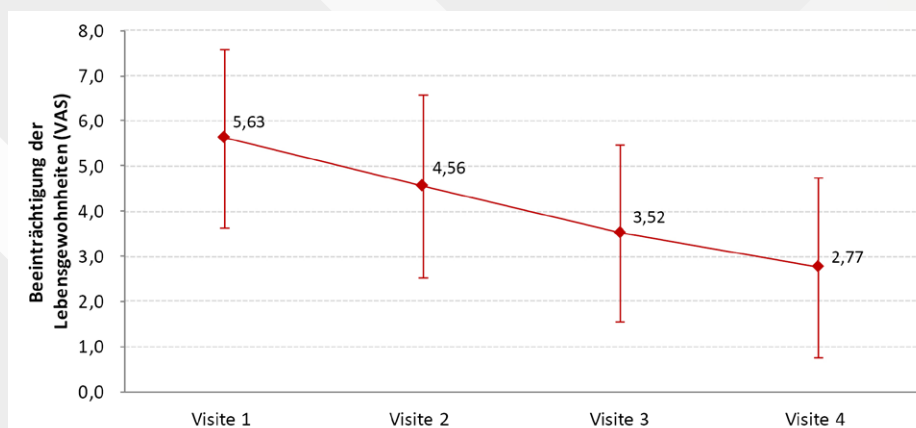


Abbildung 5: Beurteilung der Beeinträchtigung der Lebensgewohnheiten unter der Therapie mit Recosyn® forte (LOCF \pm Standardabweichung, n=425).

Bei den meisten der beobachteten Patienten mit Beeinträchtigung der Lebensgewohnheiten bei Visite 1 (62,53 %) wurde schon eine Besserung nach der ersten Injektion von Recosyn® forte dokumentiert während die größte Steigerung nach der dritten Injektion von Recosyn® forte wahrnehmbar war (52,98 %; Abbildung 6).

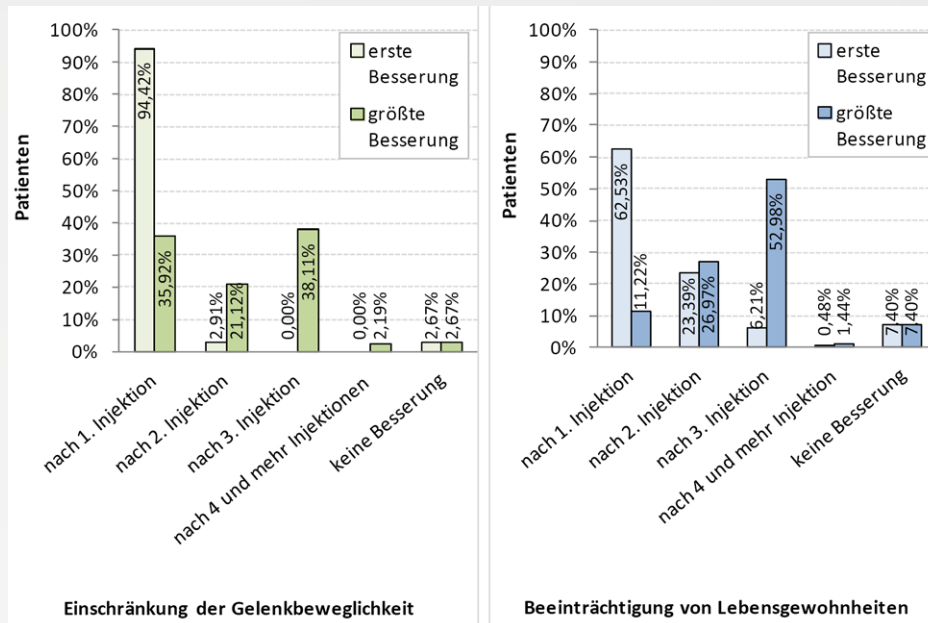


Abbildung 6: Gegenüberstellung der ersten bzw. größten Besserung der Beweglichkeitseinschränkung des betroffenen Gelenks bzw. der Beeinträchtigung der Lebensgewohnheiten unter der Therapie mit Recosyn® forte (n=412 bzw. n=419, Patienten mit Beweglichkeitseinschränkung bzw. Beeinträchtigung der Lebensgewohnheiten bei Visite 1 und Angaben zur Einschränkung/ Beeinträchtigung im weiteren Verlauf).

Schmerz-/Entzündungsbehandlung während der Therapie:

Eine begleitende Schmerz-/Entzündungsbehandlung während der Therapie mit Recosyn® forte erfolgte bei etwas weniger als der Hälfte der Patienten (49,77 %). Demzufolge benötigten während der NIS fast 10 % weniger Patienten Schmerz- bzw. Entzündungsbehandlungen als in den letzten drei Monaten vor Studienbeginn (58,92 %). Zudem konnte die durchschnittliche Tagesdosis der vier am häufigsten angewandten Präparate reduziert werden (Ibuprofen von 1165,04 auf 809,22 mg/Tag, Diclofenac von 95,16 auf 84,38 mg/Tag, Metamizol-Natrium von 811,67 auf 773,33 mg/Tag und Paracetamol von 1150,00 auf 833,33 mg/Tag; Abbildung 7).

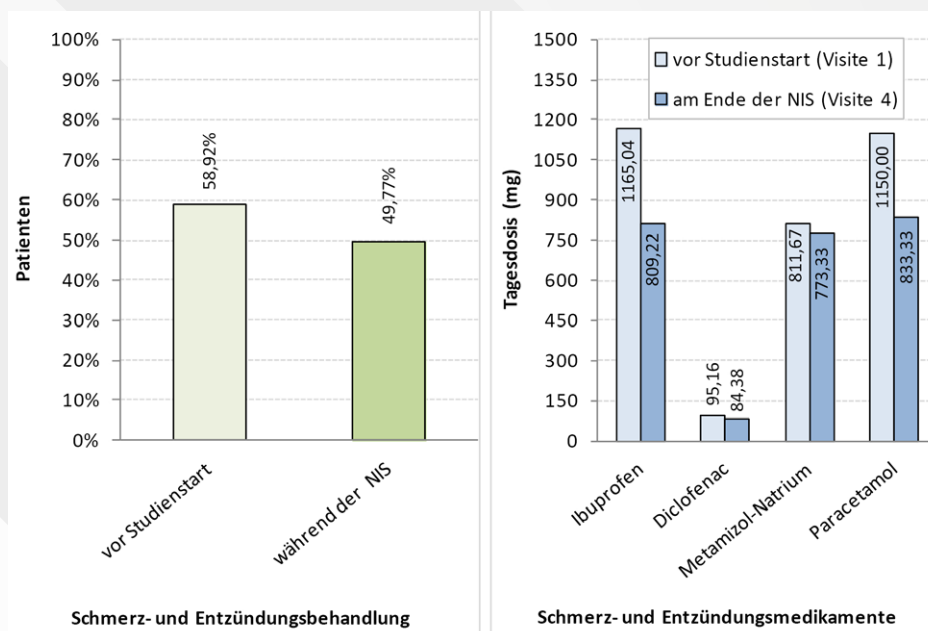


Abbildung 7: Schmerz- und Entzündungsbehandlung in den letzten drei Monaten vor Studienbeginn bzw. während der Therapie mit Recosyn® forte (n=426) sowie die durchschnittliche Tagesdosis der vier am häufigsten angewandten Präparate (Ibuprofen: n=89, Visite 1, n=45, Visite 4; Diclofenac: n=37, Visite 1, n=16, Visite 4; Metamizol-Natrium: n=30, Visite 1, n=15, Visite 4; Paracetamol: n=10, Visite 1, n=3, Visite 4).

Unerwünschte Ereignisse, Wirkungen und Vorkommnisse:

In der vorliegenden NIS wurden während der Beobachtungszeit bei 11 Patienten (2,58 % aller Patienten) 18 unerwünschte Ereignisse dokumentiert (Tabelle 3). Es handelte sich dabei hauptsächlich um applikationsbedingte lokale Reaktionen wie Schmerz und Schwellung an der Injektionsstelle, welche bereits in der Gebrauchsanweisung beschrieben waren. Des Weiteren kam es im Beobachtungszeitraum zu zwei Fällen von Gelenkschmerz (Arthralgie), einem Fall von Neuralgie und einer grippeähnlichen Erkrankung. Die intraartikuläre Injektion von Recosyn® forte wurde insgesamt gut vertragen und führte bei keinem der Patienten zu einem Vorkommnis oder einer schwerwiegenden unerwünschten Wirkung. Zum Zeitpunkt der Dokumentation waren fast alle unerwünschten Ereignisse vollständig abgeklungen. Für zwei Ereignisse bei zwei Patienten (0,47 %) waren keine Angaben zum Ausgang gemacht worden. Allgemein konnten die erfassten unerwünschten Wirkungen applikationsbedingt dem Risiko intraartikulärer Anwendungen zugeordnet werden.

Tabelle 3:

Art und Anzahl der unerwünschten Ereignisse und Anzahl der betroffenen Patienten. Unerwünschte Wirkungen wurden entsprechend der bevorzugten Bezeichnung nach MedDRA 20.0 kodiert

Unerwünschte Ereignisse und Wirkungen im Rahmen dieser NIS	Anzahl (n)	Anzahl der Patienten (%) ¹
Unerwünschte Ereignisse (gesamt)	18	11 (2,58 %)
Vorkommnisse / lebensbedrohendes Ereignis / tödliches Ereignis	0	0 (0,00 %)
Unerwünschte Wirkung, Kausalzusammenhang wahrscheinlich:	9	4 (0,94 %)
• Schmerzen an der Injektionsstelle	5	3 (0,70 %)
• Gelenkschmerzen an der Injektionsstelle	2	1 (0,23 %)
• Arthralgie	1	1 (0,23 %)
• Neuralgie	1	1 (0,23 %)

¹Angaben bezogen auf alle Patienten (n=426)

Globales Arzt- und Patientenurteil:

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Recosyn® forte Injektionen wurden sowohl durch die behandelnden Ärzte als auch durch die Patienten selbst in einem globalen Urteil bewertet. Die Wirksamkeit von Recosyn® forte wurde von der überwiegenden Mehrheit der teilnehmenden Patienten und Ärzte mit sehr gut oder gut angegeben (84,43 % bzw. 88,44 %). Auch die Bewertung der Verträglichkeit des Präparates ergab fast ausschließlich ein gutes bis sehr gutes Urteil (Ärzte, 97,17 %; Patienten, 96,46 %; Abbildung 8).

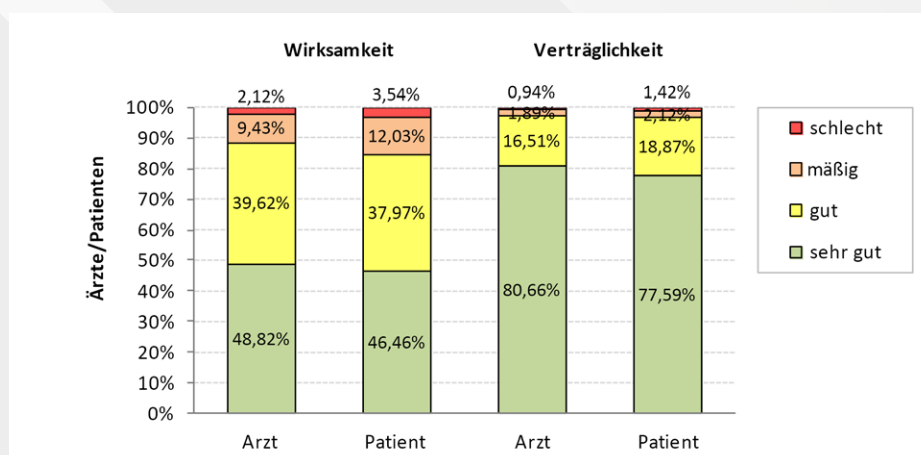


Abbildung 8: Wirksamkeits- und Verträglichkeitsbeurteilung durch Arzt und Patient (n=424).

Diskussion:

Volkswirtschaftlich handelt es sich bei Arthrose um die bedeutendste chronische Erkrankung des Bewegungsapparates. Allein in Deutschland leiden etwa fünf Millionen Menschen an Arthrose mit steigender Prävalenz. Patienten, die an einer Arthrose des Kniegelenks leiden, berichten sehr häufig über bewegungsabhängige Schmerzen, sowie einen typischen Einlauf- oder Anlaufschmerz. Die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie sieht in ihrer Leitlinie zur Behandlung der Gonarthrose als Therapieziele neben

einer Schmerzlinderung, eine Verbesserung der Lebensqualität, der Beweglichkeit, der Gehleistung sowie eine Verzögerung des Fortschreitens der Arthrose vor.

In der hier untersuchten Patientenpopulation mit einer Gesamtzahl von 426 Patienten wurden mit 54,12 % anteilmäßig etwas mehr Frauen als Männer dokumentiert. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 66,65 Jahren und der mittlere Body Mass Index bei 27,68 kg/m², wobei 47,33 % der Patienten an Übergewicht und 22,99 % an Adipositas litten. Diese Ergebnisse spiegelten die anhand epidemiologischer Untersuchungen ermittelten Risikofaktoren für Arthrose wider, wozu u.a. weibliches Geschlecht, zunehmendes Alter und Übergewicht gehören. 58,92 % der Patienten gaben an, innerhalb der letzten drei Monate vor Therapiestart mit klassischen Entzündungs- bzw. Schmerzmitteln (u.a. Ibuprofen, Diclofenac, Metamizol-Natrium) behandelt worden zu sein. Zwar ist die Wirksamkeit der traditionellen, nichtsteroidalen Antirheumatika, wie Ibuprofen und Diclofenac, bei der Therapie der Arthrose unbestritten, eine krankheits- bzw. strukturmodifizierende Wirkung wie bei der Hyaluronsäurebehandlung konnte aber nicht nachgewiesen werden. Durch die bundesweite Verteilung der teilnehmenden Ärzte, den hier erfassten epidemiologischen Daten sowie den Angaben zu vorangegangener Schmerz- bzw. Entzündungstherapie konnte die Patientenpopulation als repräsentativ angesehen werden.

Seit Jahrzehnten wird Hyaluronsäure bei der Behandlung von Arthrose angewandt. Bereits 1999 konnte nicht nur der Nachweis erbracht werden, dass höhermolekulare Hyaluronsäure gegenüber niedermolekularer weit aus bessere analgetische und anti-inflammatorische Eigenschaften besitzt, sondern auch nach drei- bis fünfmaliger Injektion 65-80 % der Patienten mit Gonarthrose zu einer monatelangen Schmerzlinderung verhelfen kann [6]. Dass die Behandlung mit Hyaluronsäure eine vergleichsweise lange Wirkdauer zeigt, konnte im Jahr 2009 auch ein Vergleich mit Kortikosteroidinjektionen zeigen. Die intraartikuläre Hyaluronsäureinjektion führte dabei zu einer deutlich länger anhaltenden Schmerzreduktion [7]. In einer aktuellen Meta-Analyse von 137 Studien mit circa 33000 Teilnehmern wurden Daten verschiedener Therapien zur Schmerzlinderung, zur physiologischen Funktion und zur Beweglichkeit des Knies miteinander verglichen (Einnahme von Diclofenac, Paracetamol, Naproxen, Celecoxib sowie intraartikuläre Injektion von Kortikosteroiden und Hyaluronsäure). Bei der Schmerzlinderung erwies sich den Studienergebnissen zufolge die Applikation von Hyaluronsäure als am wirksamsten. Bei Betrachtung der physiologischen Funktion des Gelenks zeigte sich eine statistisch signifikant bessere Beurteilung von Hyaluronsäure im Vergleich zu Placebo und Kortikoiden. Auch bei der Beweglichkeit des Gelenkes war die Applikation von Hyaluronsäure wirksamer als Placebo [8].

In der hier durchgeführten nicht-interventionellen Studie konnte durch die Anwendung von Recosyn® forte die Schmerzintensität bei den meisten Patienten bereits nach der ersten Injektion reduziert werden, während die größtmögliche Schmerzverbesserung meist nach der dritten Injektionsbehandlung eintrat. Bannuru et al. konnte 2011 in einer Meta-Analyse mit 7545 Patienten zeigen, dass die Hyaluronsäurebehandlung im Durchschnitt nach vier Wochen zu einer Verbesserung der Schmerzsymptomatik führte, diese dann nach acht Wochen am deutlichsten war und insgesamt bis zu 24 Wochen nachgewiesen werden konnte [9]. Da in der vorliegenden NIS der zeitliche Abstand zwischen den Injektionen im Mittel etwas mehr als neun Tage betrug, lag unter der Therapie mit Recosyn® forte deutlich früher eine Schmerzlinderung vor. Insgesamt lag der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die eine Linderung ihrer Schmerzen im Verlauf der NIS wahrnahmen, bei 91,58 % (Schmerzen in Ruhe) bzw. 97,63 % (Schmerzen bei Bewegung).

Auch die Gelenkbeweglichkeit der in diese NIS eingeschlossenen Patienten entwickelte sich positiv unter der Recosyn® forte Therapie. Von den Patienten, die bei Baseline eine Beweglichkeitseinschränkung des betroffenen Gelenks aufwiesen, stellten fast alle Patienten eine Besserung ihrer Beweglichkeitseinschränkung fest. Im Beobachtungszeitraum war zudem eine kontinuierliche Reduktion der Beeinträchtigung der Lebensqualität unter der Therapie mit Recosyn® forte zu verzeichnen. Insgesamt berichteten 92,60 % der Patienten eine Besserung der Lebensgewohnheiten im Verlauf des Beobachtungszeitraumes. Eine erste Besserung der Gelenkbeweglichkeit sowie der Lebensgewohnheiten trat, gleichermaßen wie bei der Reduktion der Schmerzintensität, häufig bereits schon nach der ersten Injektion ein und eine größtmögliche Besserung war bei den meisten Patienten ebenfalls nach dreimaliger Injektionsbehandlung zu verzeichnen.

Eine Meta-Analyse, bei der Daten von Osteoarthrose-Patienten mit Viskosupplementation des Knies ausgewertet wurden, zeigte, dass die Substitutionstherapie mit einem erhöhten Risiko von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen einhergeht [10]. Dementgegen ergab eine Meta-Analyse (74 Studien), bei der das Sicherheitsprofil von verschiedenen Hyaluronsäureprodukten bei Patienten mit Kniearthrose ausgewertet wurde, bei 9214 Patienten lediglich drei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Zusammenhang [2]. Auch wenn es immer wieder Einzelberichte über pseudoseptische Reaktionen gibt, die meist nur unter hochmolekularen Hyaluronsäuren, wie z.B. über 6 Mio Da vorkommen, werden Hyaluronsäurepräparate allgemein als sehr sicher eingestuft und können insbesondere bei älteren Patienten und entsprechenden Risikopatienten eingesetzt werden [2]. In der vorliegenden NIS mit Recosyn® forte kam es weder zu einem Vorkommnis noch zu einer schwerwiegenden unerwünschten Wirkung. Während der Beobachtungszeit wurden bei 11 Patienten (2,58 % aller Patienten) 18 unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Es handelte sich dabei größtenteils um applikationsbedingte lokale Reaktionen, die bereits in der Gebrauchsanweisung aufgelistet waren. Die Gesamtrate an transient lokalen Reaktionen (Schmerz, Schwellung, Arthralgie) bei der Behandlung mit

intraartikulärer Hyaluronsäure lag in der Meta-Analyse von Bannuru et al. (2016) ebenfalls wie in dieser NIS unter 10 %.

Nach Abschluss der Anwendung von Recosyn® forte bestätigten 97,17 % der Ärzte und 96,46 % der Studienteilnehmer dem Präparat eine sehr gute oder gute Verträglichkeit. Die Verträglichkeit war somit insgesamt als sehr positiv zu bewerten und entsprach in seinen wenigen Auffälligkeiten dem bekannten Risiko intraartikulärer Anwendungen.

Danksagungen:

Die Autorin dankt allen beteiligten Personen und den Zentren für ihre wertvollen Beiträge. Alle Zentren erhielten eine Vergütung entsprechend der Anzahl der von ihnen dokumentierten Patienten.

Fazit:

In der hier durchgeführten nicht-interventionellen Studie konnten repräsentative Daten zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Recosyn® forte in einem Patientenkollektiv von 426 Patienten gesammelt und analysiert werden. Degenerative und traumatische Veränderungen in Synovialgelenken und damit einhergehende Schmerzen bei Osteoarthrose-Patienten wurden mit Recosyn® forte unter Routinebedingungen in der orthopädischen Praxis effektiv und verträglich therapiert. Bereits eine Anwendung von Recosyn® forte reichte häufig aus, um Schmerzen zu lindern, wobei die größte Linderung zumeist nach der dritten Injektion eintrat. Zudem konnte eine Besserung sowohl der Bewegungseinschränkung als auch des Beeinträchtigungsgrades von Lebensgewohnheiten durch die Behandlung mit Recosyn® forte erzielt werden, und gleichzeitig die Dosis von begleitenden Schmerz- und Entzündungshemmern gesenkt werden. Die eingangs erwähnten Therapieziele bei Arthrosepatienten, Schmerzlinderung, Besserung der Beweglichkeit sowie der Lebensqualität, konnten durch die Therapie mit Recosyn® forte erfolgreich erreicht werden. Die Anzahl der Injektionen und zeitlichen Abstände dazwischen entsprachen im klinischen Alltag weitestgehend den Empfehlungen der Gebrauchsanweisung. Neben der relativ schnell eintretenden Wirkung und auf Grund der hohen Effektivität sowie der guten Verträglichkeit stellt Recosyn® forte eine sehr gute Therapieoption zur Behandlung von degenerativen und traumatischen Veränderungen in Synovialgelenken dar.

Autor:

Steinhauser Dr., Christine

Adresse: Recordati Pharma GmbH, Eberhard-Finckh-Str.55, 89075 Ulm

Tel: +49 731-7047-173, Fax: +49 731-7047-298

Email: steinhauser.c@recordati.de

Literatur:

- [1] McAlindon TE et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage* 2014;22(3):363–388.
- [2] Bannuru RR et al. Comparative safety profile of hyaluronic acid products for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Osteoarthritis and cartilage* 2016;24(12):2022–2041.
- [3] Altman R et al. Hyaluronic Acid Injections Are Associated with Delay of Total Knee Replacement Surgery in Patients with Knee Osteoarthritis: Evidence from a Large U.S. Health Claims Database. *PloS one* 2015;10(12):e0145776.
- [4] Zhang W et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and cartilage* 2008;16(2):137–162.
- [5] Bellamy N et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006: CD005321.
- [6] Stöve J und Puhl W. Übersicht über die klinische und experimentelle Anwendung der Hyaluronsäure bei Gonarthrose. *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete* 1999;137(5):393–399.
- [7] Bannuru RR et al. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis and rheumatism* 2009;61(12):1704–1711.
- [8] Bannuru RR et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Annals of internal medicine* 2015;162(1):46–54.
- [9] Bannuru RR et al. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis--meta-analysis. *Osteoarthritis and cartilage* 2011;19(6):611–619.
- [10] Rutjes, AW et al. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine* 2012;157(3):180–191.