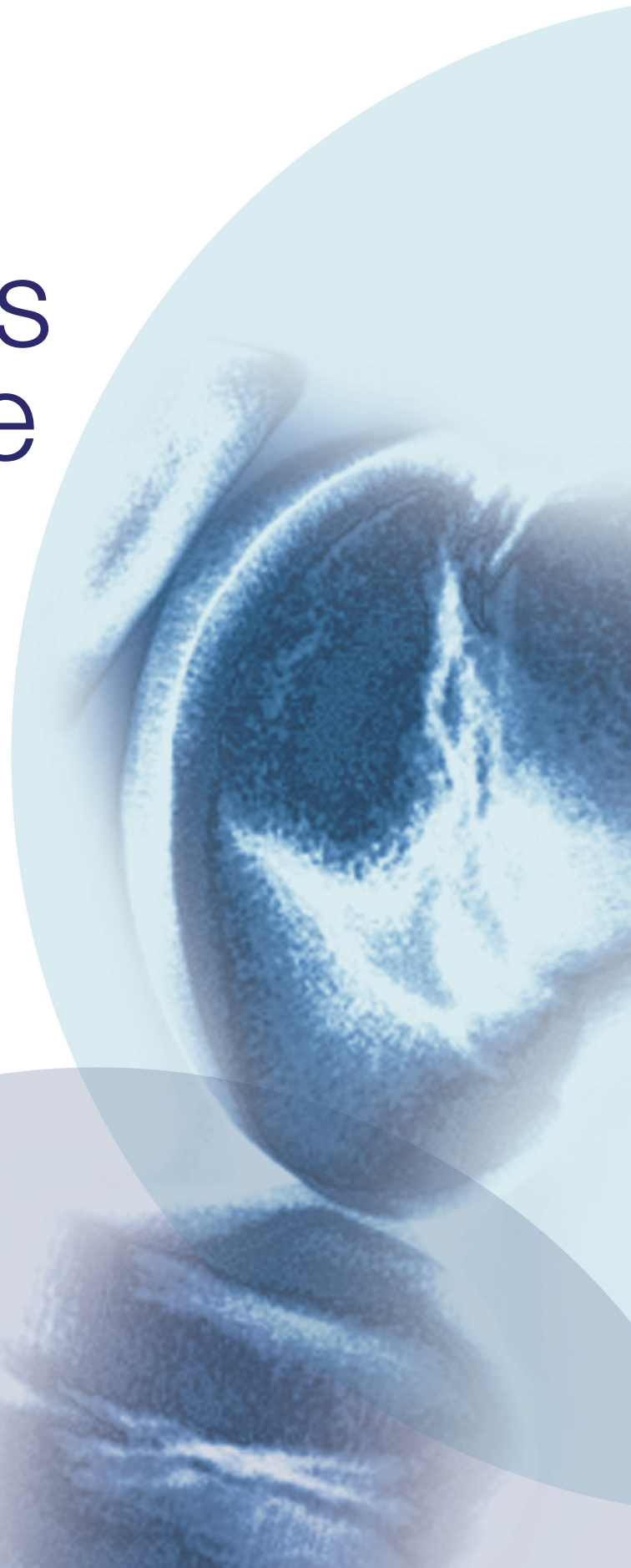


Osteoarthritis and Cartilage



Autologes conditioniertes
Serum (Orthokin) ist eine
effektive Therapiemethode zur
Behandlung der Gonarthrose

A. W. A. Baltzer, C. Moser,
S. A. Jansen und
R. Krauspe



Autologes conditioniertes Serum (Orthokin) ist eine effektive Therapiemethode zur Behandlung der Gonarthrose

A. W. A. Baltzer †, C. Moser ‡*, S. A. Jansen § und R. Krauspe ‡

† Zentrum für Molekulare Orthopädie, Düsseldorf, Deutschland

‡ Orthopädische Klinik, Heinrich-Heine-Universitätsklinik Düsseldorf, Deutschland

§ Dr. Beckmann & Jansen, Gemeinschaftspraxis für Chirurgie und Sportmedizin, Mettmann, Deutschland

Zusammenfassung

Ziel: Osteoarthritis (OA) ist weit verbreitet und schwierig zu behandeln. Bei dem autologen conditionierten Serum (ACS), das unter dem Namen Orthokin vermarktet wird, handelt es sich um ein injizierbares Antiarthritikum, das aus dem eigenen Blut des Patienten gewonnen wird. Die vorliegende Studie ist die erste kontrollierte klinische Studie zum ACS.

Methode: Im Rahmen einer prospektiven, randomisierten, für Patienten und Beobachter verblindeten, placebokontrollierten Studie wurden 376 Patienten, die unter einer Gonarthrose litten, unter Anwendung einer Intention-to-treat (ITT)-Analyse untersucht. Die klinischen Effekte von ACS wurden mit denen von Hyaluronsäure (HA) und einer Kochsalzlösung (Placebo) verglichen. Die Beurteilung erfolgte nach 7, 13 und 26 Wochen mithilfe von Instrumenten zur Messung des Behandlungserfolgs durch Patientenfragebögen (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, Global Patient Assessment [Gesamturteil des Patienten], visuelle Analogskala, Lebensqualitätsfragebogen Short-Form 8). Nach 104 Wochen wurde eine Beobachter-verblindete Nachuntersuchung durchgeführt. Als Sicherheitsparameter wurden die Häufigkeit und der Schweregrad von unerwünschten Ereignissen herangezogen.

Ergebnisse: In allen Behandlungsgruppen wurden durch die intraartikulären Injektionen nicht nur die Symptome reduziert, sondern es wurde auch die Lebensqualität verbessert. Die Effekte von ACS waren jedoch denen von HA und der Kochsalzlösung in Bezug auf alle Parameter für den Behandlungserfolg und alle Erhebungszeitpunkte signifikant überlegen und die Verbesserungen waren klinisch relevant; es gab keine Unterschiede zwischen den Effekten von HA und denen der Kochsalzlösung. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse war in der ACS- und der Kochsalzlösungs-Gruppe vergleichbar, in der HA-Gruppe jedoch größer.

Schlussfolgerung: Die Daten zeigen, dass die Injektion mit ACS zu einer deutlichen Besserung der klinischen Zeichen und Symptome der OA führt. Geklärt werden muss noch, ob ACS krankheitsmodifizierend, knorpelprotektiv oder knorpelregenerativ wirkt.

© 2008 Osteoarthritis Research Society International. Veröffentlicht von Elsevier Ltd. Alle Rechte vorbehalten.

Schlüsselwörter: Autologes conditioniertes Serum (ACS), Orthokine, Orthokin, Osteoarthritis, Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1Ra), Intraartikuläre Injektionen, Hyaluronsäure.

Einleitung

In den westlichen Gesellschaften ist die Osteoarthritis (OA) die mit Abstand wichtigste Ursache für Bewegungseinschränkungen und stellt eine schwerwiegende Belastung der dortigen Gesundheitsversorgungssysteme dar^{1,2}. Es handelt sich um ein progressives, chronisches Leiden, das zu Schmerzen und funktionellen Einschränkungen führt, was wiederum eine dramatische Abnahme der Lebensqualität und der Arbeitsfähigkeit der Patienten zur Folge hat. Die pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten der OA sind sehr begrenzt³⁻⁷. Zur Verfügung stehen Analgetika, nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) und die intraartikuläre Injektion von Steroiden oder Hyaluronsäure (HA). Intraartikulär applizierte HA wird in der Behandlung der

Gonarthrose zwar oft als sichere und leicht verfügbare Option eingesetzt, doch seine Wirksamkeit ist umstritten. Es besteht dringender Bedarf an neuartigen, verbesserten, mechanismusbasierten Wirkstoffen zur Behandlung der OA.

Die OA wird begleitet von verschiedenen mechanischen und biologischen Funktionsstörungen innerhalb des Gelenks, wobei die Zerstörung des hyalinen Knorpels das zentrale pathologische Merkmal darstellt. Von den katabolen Zytokinen, die in arthritischen Gelenken nachgewiesen wurden, scheint das Interleukin-1 (IL-1) – der stärkste bekannte Mediator beim Knorpelabbau⁸⁻¹⁷ – eine Schlüsselrolle einzunehmen. Mit dem natürlich vorkommenden Hemmstoff von IL-1, dem IL-1-Rezeptor-Antagonisten (IL-1Ra), könnten die intraartikulären Wirkungen von IL-1 potenziell begrenzt¹⁸⁻²⁰ und der Krankheitsprozess beherrscht werden. Mehrere Forscher berichteten von der Wirksamkeit des IL-1Ra bei intraartikulärer Injektion in einem Osteoarthritis-Modell beim Hund und im Rahmen einer Pilotstudie am Menschen²¹ bzw. bei der Gabe von IL-1Ra per intraartikulärem Gentransfer^{22,23} an Hunde²⁴, Kaninchen²⁵ oder Pferde²⁶.

*Korrespondenzadresse und Anfragen bezüglich Nachdruck:
Dr. med. Carsten Moser, Zentrum für Molekulare Orthopädie, Königsallee 53-55, D-40212 Düsseldorf, Deutschland. Tel: +49-173-3771731;
Fax: +49-211-82893711; E-Mail: casimoser@gmx.de
Eingegangen am 31. Januar 2008; überarbeitete Version angenommen am 18. Juni 2008.

Das autologe conditionierte Serum (ACS) wurde Mitte der 1990er Jahre in dem Bestreben entwickelt, eine injizierbare Substanz zu finden, die mit endogenem IL-1Ra angereichert als neuartiges Therapeutikum zur Behandlung der OA dienen sollte. Meijer *et al.*²⁷ stellten fest, dass es bei der Exposition von Blut gegenüber Glasperlen zu einer intensiven und raschen Zunahme der Synthese von verschiedenen antiinflammatorischen Zytokinen, einschließlich IL-1Ra, kommt. Diese Beobachtung dient als Grundlage für die Herstellung von ACS, das in einer Serie von 6 intraartikulären Injektionen zweimal wöchentlich für die Dauer von 3 Wochen in das betroffene Knie injiziert wird. Diese Therapie steht gegenwärtig in mehreren europäischen Ländern für die Behandlung von Menschen zur Verfügung. Die Anwendung bei Pferden mit Osteoarthritis, bei denen es die klinische Lahmheit erheblich verbessert und den Knorpel vor dem Abbau schützen kann, ist sogar noch weiter verbreitet²⁸. Die vorläufigen Daten einer groß angelegten, nicht verblindeten Beobachtungsstudie am Menschen²⁹ motivierten zur Durchführung der vorliegenden Studie. Es sollte die Hypothese geprüft werden, ob ACS als

intraartikuläre Therapie einer Behandlung mit Kochsalzlösung oder HA in Bezug auf die Reduktion der Zeichen und Symptome einer Gonarthrose überlegen ist.

Methoden

Die vorliegende Untersuchung basiert auf einer 26-wöchigen, prospektiven, randomisierten, kontrollierten Parallelgruppenstudie. Während der ersten 6 Monate der initialen randomisierten kontrollierten Studie (RCT) waren sowohl die Patienten als auch die Beobachter verblindet.

An 5 orthopädischen Zentren wurden zwischen Oktober 2003 und Juli 2004 Patienten rekrutiert, die unter einer primären OA des Knies litten (Flussdiagramm gemäß CONSORT-Statement [Consolidated Standards of Reporting Trials], Abb. 1). Die Studienteilnehmer mussten über 30 Jahre alt sein und bereit sein, die Einnahme aller Analgetika und NSAIDs für die Dauer von mindestens 6 Monaten einzustellen. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses mussten die teilnehmenden Patienten seit wenigstens 3 Monaten an einer OA leiden. Maßgebend waren die Kriterien des American College of Rheumatology³⁰, radiologische Hinweise für eine Gonarthrose Grad 2–3 nach Kellgren-Lawrence³¹ und Schmerzangaben von mindestens 50 mm auf der VAS von 100 mm. Ein früherer chirurgischer Eingriff an dem Knie, das Gegenstand der Studie war, war kein Ausschlusskriterium, vorausgesetzt er war mindestens 3 Monate vor der ersten Injektion durchgeführt worden. Ausschlusskriterien waren eine OA Grad IV, systemische oder inflammatorische Gelenkerkrankungen, eine Kristallarthropathie oder neuropathische Gelenkschmerzen in der Krankengeschichte, klinisch relevante hämatologi-

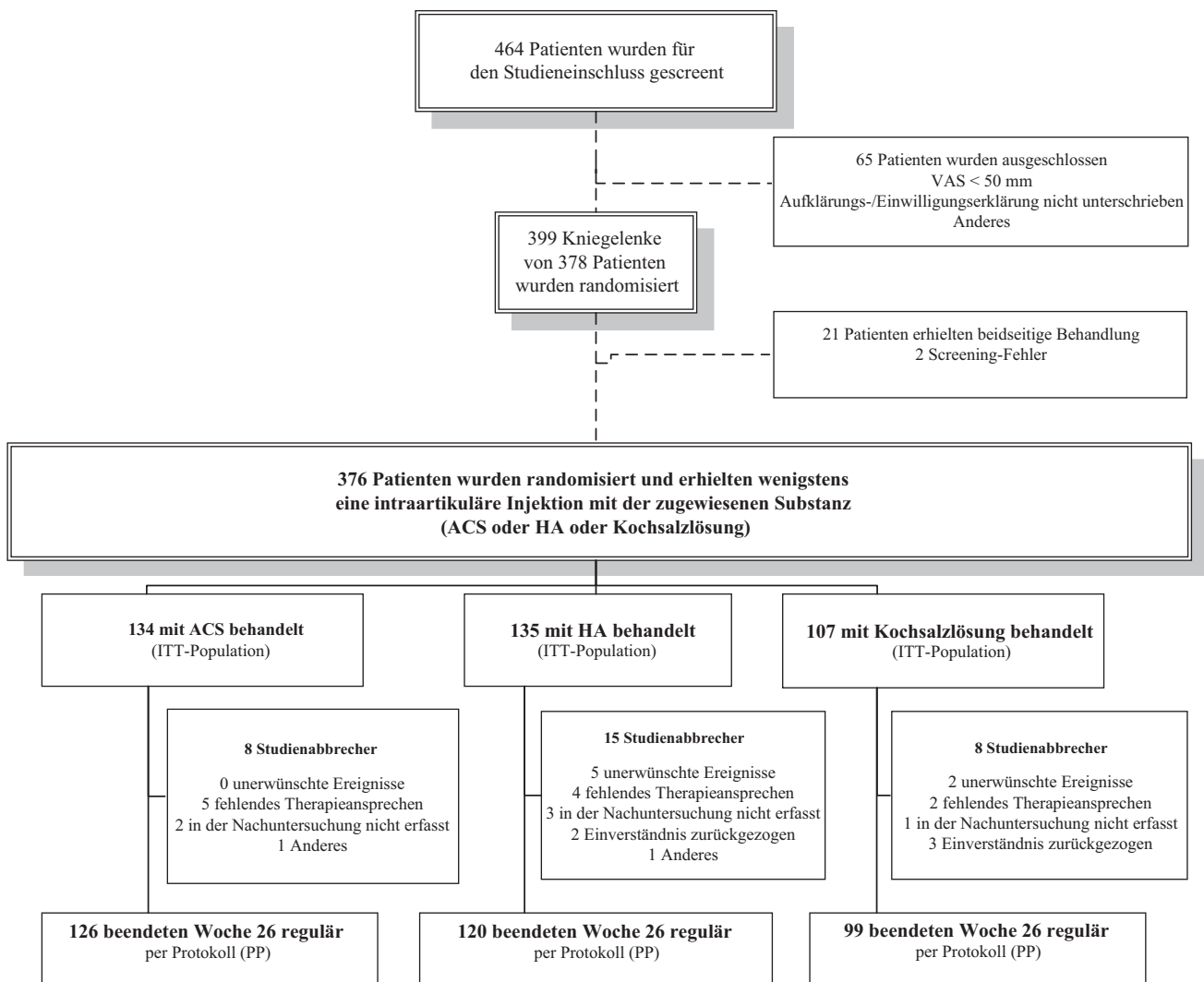


Abb. 1. Verteilung der Patienten. Flussdiagramm mit der Darstellung von Screening und Einschluss der Patienten.

sche Werte oder laborchemische Parameter außerhalb des Normbereichs, Knochentumore und Metastasen oder tumorähnliche Läsionen in unmittelbarer Nähe des behandelten Gelenks. Außerdem waren schwangere und stillende Frauen ausgeschlossen, sowie Patienten, die Drogenmissbrauch betrieben (Alkohol, Analgetika und Opiate), in den vorausgegangenen 6 Monaten eine intraartikuläre Injektion mit einer der Studiensubstanzen erhalten hatten oder bei denen eine Allergie oder Überempfindlichkeit gegen eine der Studiensubstanzen bekannt war. Die Kellgren-Lawrence-Scores wurden mithilfe radiologischer Aufnahmen ermittelt (herkömmliche a.p.-Aufnahme im Stehen), die maximal ein Jahr alt sein durften. Patienten, die bei Einschluss in die Studie einen Score von 2 oder 3 aufwiesen, waren für eine Teilnahme an der Studie geeignet. Die Weite des Gelenkspalts wurde nicht gemessen, da in der Fachliteratur darauf hingewiesen wird, dass radiologische Veränderungen möglicherweise erst in längeren Studien mit einer Dauer von 18 bis 24 Monaten sichtbar werden. Der 6-monatige Nachuntersuchungszeitraum der vorliegenden Studie war also zu kurz, um berechtigterweise erwarten zu können, anhand radiologischer Aufnahmen des Knies schützende Effekte festzustellen³²⁻³⁴.

Alle Probanden wurden anschließend im Studienzentrum von einem speziell geschulten Studienarzt (verblindete Beobachter) untersucht. Sie wurden über die Studie, die Produkte, die Alternativen und Risiken informiert und mussten dann eine Aufklärungs- und Einverständniserklärung unterschreiben. Als Nächstes füllten die Freiwilligen die Fragebogen zur Ausgangserhebung aus. Nach Anwendung der Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden insgesamt 376 Patienten (Patientenkollektiv für die Sicherheitsanalyse) in die Studie aufgenommen. Die Zuordnung der Studienteilnehmer zu einer der 3 Gruppen (ACS, HA oder Kochsalzlösung) erfolgte mithilfe einer Randomisierungsliste und wurde von den Mitarbeitern des Zentrums durchgeführt, an dem das Blut aufbereitet wurde. Diese Mitarbeiter waren ansonsten an der Studie nicht beteiligt.

Bei allen Patienten wurden mithilfe einer speziellen Spritze, die eine vergrößerte innere Oberfläche besaß, 50 ml Vollblut abgenommen (Orthogen, Düsseldorf, Deutschland). Die Proben derjenigen Patienten, die Injektionen mit der Kochsalzlösung oder mit HA bekommen sollten, wurden verworfen. Durch die medizinischen Glasperlen, die sich in den Spezialspritzen befinden, wird der nichtpyrogene Oberflächenbereich vergrößert. Diese Glaskügelchen induzieren die dosisabhängige Produktion von IL-1Ra durch weiße Blutzellen im Vollblut, das bei 37°C inkubiert wird. Nach der Inkubation wurden die blutgefüllten Spritzen zentrifugiert und der Serumüberstand gefiltert (0,22 µm; Millipore, Carrigtwohill, Co. Cork, Irland) und in 6 bis 8 Portionen zu je 2 ml aufgeteilt. Die Aliquote wurden bei -20°C eingefroren und auf Humanimmundefizienz-Virus (HIV), Syphilis, Hepatitis B und C untersucht, bevor die Substanz zur Injektion freigegeben wurde.

Sämtliche Studienteilnehmer hatten in 3 aufeinander folgenden Wochen je 2 Arzttermine. Die Patienten der Placebogruppe erhielten eine Injektion mit Kochsalzlösung pro Woche. Die Patienten der HA-Gruppe bekamen einmal wöchentlich eine Injektion mit einer 1%igen HA-Lösung mit einem Molekulargewicht von $1,4 \times 10^6$ Da (HYA-Ject®, Ormed, Freiburg, Deutschland). Die Injektionen enthielten 2 ml HA und wurden entsprechend den Empfehlungen des Herstellers gegeben. Beim jeweils zweiten Termin in jeder Woche wurden die Studienteilnehmer der Kochsalzlösungs- und der HA-Gruppe lokal mit einer Heparin-Natrium-Creme behandelt. Dies wurde durchgeführt, damit alle Patienten 6 Termine mit einem behandelnden Arzt hatten. Die Studienteilnehmer, die ACS erhielten, hatten ebenfalls 6 Termine, bekamen jedoch jedes Mal eine Injektion mit ACS. In allen Fällen wurde unter aseptischen Bedingungen eine sterile 21-Gauge-Nadel anterolateral in das Gelenk eingeführt, mit der dann die vorhandene Synovia aspiriert wurde, um die Verdünnung des Medikaments auf ein Minimum zu reduzieren. Die Nadel wurde an der Stelle belassen und es wurden 2 ml der jeweiligen Studienmedikation injiziert. Die Vorgehensweise war in allen Gruppen identisch und es wurden gleichzeitig weder andere Medikamente noch Lokalanästhetika angewendet. Aus technischen Gründen (z. B. Unterschiede in der Viskosität und der Färbung) war es nicht möglich, die Verblindung des Arztes, der das Medikament verabreichte, aufrechtzuerhalten.

Um den Schweregrad der Schmerzen beurteilen zu können, wurden Analgetika und antiinflammatorisch wirkende Medikamente vor dem Beginn der Behandlung abgesetzt. Die Auswaschphase betrug 3 Wochen und dauerte vom Tag des Studieneinschlusses bis zum Tag der ersten Injektion. Für die Patienten der ACS-Gruppe wurde das ACS hergestellt und sämtliche Patienten wurden zur Behandlung einbestellt. Es war den Patienten gestattet, bis zu 4 g/Tag Paracetamol (Acetaminophen)^{35,36} als Rescue-Medikation einzunehmen. Die Einnahme von NSAIDs war während der gesamten Studie nicht erlaubt.

Insgesamt wurden 376 Patienten randomisiert und bekamen mindestens eine intraartikuläre Injektion mit der zugeordneten Medikation. Bei den Patienten, die alle Injektionen erhielten, betrug die Gesamtdauer der Studie 32 Wochen, bei den Patienten, die lediglich eine Injektion erhielten, lag die Gesamtdauer bei 29 Wochen. Die Patienten wurden 6 Wochen, 3 Monate und 6 Monate nach der letzten Studieninjektion wieder ins Studienzentrum einbestellt und füllten dort die gleichen Fragebogen aus, die sie bereits zu

Beginn der Studie bearbeitet hatten, bevor der verblindete Beobachter sie untersucht hatte.

Einundzwanzig Patienten bekamen 3 bis 6 Monate nach der Behandlung des ersten Knies zusätzlich Injektionen mit dem Studienmedikament in das kontralaterale Knie. Die als Zweites behandelten Kniegelenke wurden getrennt beurteilt und die entsprechenden Daten waren kein Bestandteil unserer Analysen. In jedem dieser Fälle wurde zuerst das Knie, das die größeren Schmerzen bereitete, einer Behandlung unterzogen und nur die Daten des zuerst behandelten Knies wurden in der Studie berücksichtigt. Zwei Patienten wurden nicht in die statistische Auswertung einbezogen (je ein Patient mit ACS und HA), nachdem in der Injektionsphase festgestellt wurde, dass Ausschlusskriterien vorlagen. Die Verteilung der Therapieversager, d. h. der Patienten, bei denen es zu einer Symptomverschlechterung kam oder die die Studie abbrachen (Lost-to-Follow-up), war in den 3 Behandlungsgruppen gleich (Abb. 1).

Bei Patienten, die während der Studie eine zusätzliche Behandlung benötigten, wurde dies vermerkt und sie wurden als klinische Therapieversager oder Studienabbrucher eingestuft. Ein klinisches Therapieversagen war definiert als Anwendung einer Begleitbehandlung für das Studienknie, beispielsweise mit Analgetika (mehr als 4 g Acetaminophen pro Tag), einem chirurgischen Eingriff, NSAIDs (nach Verordnung) oder zusätzlichen Injektionen. Patienten, die sich entschlossen hatten, aus der Studie auszusteigen, wurden zwar als Therapieversager angesehen, aber dennoch 6 Monate nachuntersucht, um mögliche späte unerwünschte Reaktionen feststellen zu können.

Die Ausgangsmerkmale wurden vor der ersten Injektion dokumentiert. Die Patienten schätzten ihren subjektiven Zustand mithilfe einer 100-mm-VAS selbst ein. Die folgenden Fragebogen füllten die Patienten zu Beginn der Studie sowie nach den Wochen 7, 13 und 26 selbst aus: Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) Osteoarthritis Instrument, Short-Form-8-Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-8 HRQL) und Global Patient Assessment (GPA; Gesamturteil des Patienten) zur Behandlungswirksamkeit.

Beim WOMAC-Index handelt es sich um ein krankheitsspezifisches Instrument zur Messung der Lebensqualität, das zur Beurteilung von Osteoarthritis-Patienten entwickelt wurde. Dieses Instrument umfasst die 3 Dimensionen Schmerz, Steifigkeit und körperliche Funktionsfähigkeit und ist sowohl zuverlässig als auch valide^{37,38}. Die Scores wurden aus dem Durchschnittswert jeder Subskala berechnet (Skala von 1 bis 10, höhere Scores deuten auf einen schlechteren Zustand hin).

Die 100-mm-VAS (0 = keine Schmerzen; 100 = schlimmstmögliche Schmerzen) ist validiert und mit anderen Methoden vergleichbar. Sie verfügt über eine ausreichende Sensitivität und eine adäquate statistische Power für die Erhebung von Daten^{39,40}. Die Globalfrage lautete: „Wie stark sind die Schmerzen, die Sie aufgrund Ihres Kniegelenks letzte Woche hatten?“⁴¹ Verglichen mit einigen anderen Studien⁴¹⁻⁴⁴ verwendeten wir mit einem VAS-Wert von > 50 mm ein strengeres Einschlusskriterium, aber es war unser Ziel, Patienten mit einer schmerzhaften OA zu behandeln.

Es ist möglich, dass die ausschließliche Aufnahme von Patienten mit einem VAS-Wert von > 50 mm eine bemerkenswert niedrige Standardabweichung (SA) für die zu Studienbeginn festgestellten VAS-Werte zur Folge hatte – vielleicht war dies zum Teil auch darauf zurückzuführen, dass den Allgemein- oder Hausärzten die Grenzwerte der Einschlusskriterien bekannt waren – und es dadurch zu einer Bevorzugung mit tendenziell aggressiveren und stärker entzündeten Manifestationen der OA kam.

Der SF-8-Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist ein vom Patienten selbst auszufüllender Fragebogen, der 8 Dimensionen umfasst. Berechnet wurden Einzel-Item-Scores, der Score für die körperliche Komponente (PCS, Physical Component Score) und der Score für die psychische Komponente (MCS, Mental Component Score), wobei höhere Scores für eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität standen⁴⁵⁻⁴⁷.

Weiterhin wurde die Zufriedenheit der Patienten mit der Wirksamkeit der Behandlung zudem mithilfe des Fragebogens zum Gesamturteil des Patienten (GPA, Global Patient Assessment) eingeschätzt⁴⁸. Jeder Patient wurde gefragt: „Wie würden Sie in diesem Moment die Wirksamkeit der Behandlung Ihrer Osteoarthritis beurteilen?“ Eine klinisch bedeutsame Zufriedenheit war definiert als eine Note von 1 bis 3 auf einer Sechspunkte-Skala, wobei niedrigere Noten bessere Ergebnisse bedeuteten.

Die demographischen Daten und Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn (Tabelle I) waren in den 3 Gruppen statistisch identisch. Eine Ausnahme bildeten jedoch die Altersunterschiede zwischen der ACS- und der HA-Gruppe sowie zwischen der ACS- und Kochsalzlösungs-Gruppe ($p < 0,05$). Eine anschließende Stratifizierung und eine Korrelationsanalyse ergaben keine signifikanten Korrelationen zwischen den demographischen Ausgangsdaten (Geschlecht, früherer chirurgischer Eingriff am Knie oder Ergebnisse aus Laboruntersuchungen) und dem Behandlungsergebnis. Auch eine Subanalyse hinsichtlich des Alters (die Altersgruppen, die mithilfe von Quartilen und Medianen der Altersverteilung ermittelt wurden, waren 30-48, 49-59, 60-66 und 67-84 Jahre) zeigte bezüglich der Reagibilität keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Subgruppen (z. B. WOMAC: Schmerz,

Tabelle I
Demographische Daten und Krankheitsmerkmale der Patienten zu Studienbeginn

Parameter	ACS	HA	Kochsalz- lösung
Anzahl der Kniegelenke	134	135	107
Durchschnittsalter (Jahre)	53,8 ± 12,2	57,4 ± 12,0	60,3 ± 10,7
Geschlecht (w/m)	65/69	74/61	68/39
Frühere Knieoperation (%)	59,4	58,7	60,2
WOMAC Schmerzen (Mittelwert)	5,2 ± 2,4	4,9 ± 2,1	4,9 ± 2,0
WOMAC Steifigkeit (Mittelwert)	5,6 ± 2,8	6,0 ± 2,7	5,8 ± 2,8
WOMAC Funktionsfähigkeit (Mittelwert)	5,2 ± 2,4	5,2 ± 2,1	5,2 ± 2,2
WOMAC Global-Score (Mittelwert)	5,2 ± 2,3	5,2 ± 2,0	5,2 ± 2,1
VAS (mm)	69,6 ± 13,1	68,3 ± 12,8	66,3 ± 14,5
SF-8 Körperliche Komponente	29,4 ± 6,7	28,7 ± 5,7	29,5 ± 5,8
SF-8 Psychische Komponente	42,6 ± 11,7	43,3 ± 12,1	43,8 ± 12,4

WOMAC Osteoarthritis Index (Mittelwerte auf jeder Subskala und WOMAC Global-Score; Bereich: 0–10). VAS: Belastungsschmerzen (Bereich: 0–100 mm). SF-8: Kurzform des im Rahmen der Medical Outcomes Study entwickelten Fragebogens zur Lebensqualität mit 8 Items; Bereich: 0–100). Plus-Minus-Werte sind Mittelwerte ± SA.

$p=0,9827$; Steifigkeit, $p=0,7207$; Funktionsfähigkeit, $p=0,8995$; Global-Score, $p=0,9011$; VAS, $p=0,8364$).

Das Studienprotokoll war so angelegt, dass eine Änderung um 20 % des WOMAC-Scores beim Vergleich zwischen ACS und HA sowie zwischen HA und der Kochsalzlösung auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % festgestellt werden konnte⁴⁹. Die Berechnung der Patientenzahl erfolgte mit nQuery Advisor Version 4.0 (Statistical Solutions, Saugus, MA, USA). Zum Erreichen einer statistischen Power von >80 % und unter der Annahme einer SA von 40 % (WOMAC-Score) – ein häufig in anderen Studien zur Osteoarthritis-Therapie gefundener Wert – und unter Voraussetzung einer Studienabbruchrate von ungefähr 25 % wurden 108 Patienten pro Gruppe benötigt. Die beschreibenden statistischen Maße wurden nach Behandlungsgruppe und Erhebungszeitpunkt mithilfe der LOCF-Methode (Last Observation Carried Forward) berechnet. Zu Studienbeginn wurde die Homogenität der demographischen Daten und der Krankheitsmerkmale mit einer einseitigen Varianzanalyse für kontinuierliche Parameter und einem Chi-Quadrat-Test für kategoriale Parameter geprüft. Um die Verlaufsprofile der Gruppen vergleichen zu können, wurde ein allgemeines lineares Modell für wiederholte Messungen verwendet und zudem ein Mehrfachvergleich zwischen den Gruppen vorgenommen. Die im Vergleich zur Ausgangserhebung erfolgten Veränderungen und die Vergleiche zwischen den Gruppen für alle Scores wurden mit einer einseitigen Varianzanalyse berechnet. Die Ergebnisse wurden graphisch mithilfe des durchschnittlichen Profils pro Gruppe und analytisch anhand der p -Werte für alle Vergleiche dargestellt. Die statistische Auswertung wurde unter Anwendung von SAS für Windows auf einem Personalcomputer durchgeführt (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Für die Ergebnisse der primären und sekundären Variablen wurde eine Intention-to-treat-Analyse vorgenommen. Außerdem erfolgte eine Analyse der Sicherheit der Methoden, in die alle Patienten, die wenigstens eine intraartikuläre Injektion erhalten hatten, einbezogen waren.

Zum Vergleich der Sicherheitsprofile der 3 Gruppen wurden die unerwünschten Ereignisse herangezogen. Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurden die seit dem letzten Termin aufgetretenen unerwünschten Ereignisse beurteilt. Jedes Ereignis wurde dokumentiert und zudem wurde angegeben, ob das Ereignis das mit der Injektionstherapie behandelte Knie betraf oder allgemeiner (systemischer) Art war, wie lange es andauerte und welche Maßnahmen gegebenenfalls zu seiner Behandlung erforderlich waren. Unerwünschte Ereignisse, die sich auf das mit der Injektionstherapie behandelte Knie bezogen, waren definiert als Schmerzen, Schwellung oder Erguss und dies wurde auch so dokumentiert, obwohl es sich dabei durchaus um die Symptome der OA gehandelt haben könnte.

ZWEIJAHRES-NACHUNTERSUCHUNG

Die Patienten, die die 6 Monate der Studie regulär beendeten und bei denen es zu keinen schweren Verletzungen des Studienprotokolls gekommen war (Per-Protokoll-Population), wurden erneut in das Studienzentrum einbestellt und für die Dauer von 2 Jahren nach der letzten Studieninjektion im Rahmen einer beobachtenden, prospektiven Kohortenstudie mit einem neuen verblindeten Beobachter prospektiv nachuntersucht. Diese Nachuntersuchungsbeurteilung wurde durchgeführt, um feststellen zu können, ob nach 2 Jahren noch therapeutische Effekte vorhanden waren und welche Patienten anschließend eine Begleitmedikation oder eine zusätzliche Behandlung gebraucht hatten.

Ergebnisse

Die Behandlung mit ACS (Orthokin) führte im Vergleich zu den Kontrolltherapien im Zeitverlauf zu einer signifikant stärkeren Verbesserung. Außerdem zeigten sich bei den mit ACS behandelten Patienten bei allen Ergebnisparametern konsistent signifikant größere relative Verbesserungen als bei den Kontrollgruppen (Tabellen II und IV).

In allen Behandlungsgruppen nahmen die Scores der WOMAC-Subskalen ab, die größte Reduktion trat dabei in der ACS-Gruppe auf (Tabelle II). Die ACS-Gruppe erzielte zu allen Zeitpunkten nach den Injektionen auf allen WOMAC-Subskalen signifikant bessere Scores als die HA- oder die Kochsalzlösungs-Gruppe ($p < 0,001$ für jeden Vergleich). Zwischen HA und der Kochsalzlösung konnte bei keinem der WOMAC-Scores im Zeitverlauf ein Unterschied festgestellt werden (jeweils $p > 0,05$ für den Vergleich zwischen HA und der Kochsalzlösung).

Die VAS-Werte waren nach den Wochen 7, 13 und 26 in der ACS-Gruppe am niedrigsten ($p < 0,001$ für alle Vergleiche mit HA oder der Kochsalzlösung zu allen Zeitpunkten). Nach den ACS-Injektionen sank der Mittelwert für Schmerzen nach Woche 13 von 69,6 mm auf 29,6 mm und nach Woche 26 auf 29,5 mm (Tabelle II). Unter der Behandlung mit ACS gab es eine größere Anzahl von Patienten, bei denen es gemäß VAS an allen Zeitpunkten zu einer Verbesserung von mehr als 50 % kam (Response gemäß VAS [> 50 % Verbesserung] nach Woche 26: ACS 67 %, HA 32 %, Kochsalzlösung 33 %; jeweils $p < 0,001$). Nach Gabe von ACS waren die Scores für das Gesamturteil der Patienten an allen Nachuntersuchungszeitpunkten besser (jeweils $p < 0,001$) als unter der Behandlung mit HA oder der Kochsalzlösung (Tabelle III).

In allen Dimensionen und Komponenten-Scores des SF-8-Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität war die Behandlung mit ACS mit der stärksten Verbesserung verbunden ($p < 0,001$ für jeden Vergleich). Besonders die Werte für die körperliche und die psychische Komponente des SF-8 waren nach der Behandlung mit ACS höher ($p < 0,001$ in beiden Fällen) als in jeder Kontrollgruppe (Tabelle II).

Mit einer Ausnahme (in der HA-Gruppe) traten in allen Gruppen lediglich lokale unerwünschte Ereignisse auf (Tabelle V). Es wurden keine Infektionen beobachtet. Fünf Patienten der HA-Gruppe (3,7 %) und 2 Patienten, die mit Kochsalzlösung behandelt wurden (2 %), schieden aufgrund akuter lokaler Reaktionen, zu denen es im Anschluss an eine Injektion kam, aus der Studie aus. Von den 5 Patienten der HA-Gruppe war bei 4 eine Synovia-Aspiration und eine intraartikuläre Corticosteroid-Injektion (Triamcinolon) erforderlich. Es wurde eine klare, gelbe Flüssigkeit aspiriert. Die Zellzählung ergab, dass es sich um Entzün-

Tabelle II
Scores der Messinstrumente für den Behandlungserfolg pro Behandlungsgruppe im Zeitverlauf

	WOMAC _{Global-Score}		WOMAC _{Schmerzen}		WOMAC _{Steifigkeit}		WOMAC _{Funktionsfähigkeit}	
	Mittelwert	SA	Mittelwert	SA	Mittelwert	SA	Mittelwert	SA
<i>ACS (N = 134)</i>								
Ausgangswert	5,24	2,32	5,18	2,39	5,59	2,7	5,21	2,41
Woche 7	2,80	2,30	2,71	2,37	3,07	2,49	2,80	2,34
Woche 13	2,42	2,06	2,33	2,14	2,80	2,33	2,40	2,08
Woche 26	2,42	2,19	2,42	2,25	2,78	2,45	2,37	2,21
<i>HA (N = 135)</i>								
Ausgangswert	5,19	2,04	4,89	2,12	6,04	2,65	5,17	2,11
Woche 7	4,02	2,09	3,63	2,09	4,82	2,65	4,04	2,14
Woche 13	4,00	2,17	3,73	2,22	4,75	2,68	4,00	2,19
Woche 26	3,75	2,42	3,59	2,47	4,32	2,78	3,74	2,44
<i>Kochsalzlösung (N = 107)</i>								
Ausgangswert	5,16	2,12	4,86	2,01	5,78	2,77	5,18	2,24
Woche 7	3,81	2,33	3,49	2,23	4,45	2,89	3,83	2,42
Woche 13	3,99	2,13	3,61	2,11	4,69	2,78	4,01	2,20
Woche 26	3,93	2,38	3,68	2,24	4,51	2,82	3,94	2,48
	VAS		Körperliche Komponente (SF-8)		Psychische Komponente (SF-8)			
	Mittelwert	SA	Mittelwert	SA	Mittelwert	SA	Mittelwert	SA
<i>ACS (N = 134)</i>								
Ausgangswert	69,6	13,10	29,39	6,65	42,60	11,74		
Woche 7	33,8	23,92	40,21	9,96	49,96	10,48		
Woche 13	29,6	23,14	42,87	9,46	51,09	9,22		
Woche 26	29,5	22,58	41,62	10,12	50,66	10,68		
<i>HA (N = 135)</i>								
Ausgangswert	68,3	12,81	28,65	5,65	43,25	12,10		
Woche 7	52,6	23,15	34,57	9,07	46,50	12,46		
Woche 13	52,1	22,97	34,66	9,42	46,43	11,19		
Woche 26	49,3	25,90	35,62	10,10	46,51	11,48		
<i>Kochsalzlösung (N = 107)</i>								
Ausgangswert	66,3	14,49	29,45	5,84	43,79	12,38		
Woche 7	46,7	23,52	35,60	9,12	47,26	11,08		
Woche 13	48,8	22,51	34,52	8,59	45,69	10,61		
Woche 26	48,2	25,59	34,99	8,96	46,22	11,07		

Anzumerken ist, dass die mit ACS behandelten Patienten zu allen Datenerhebungszeitpunkten signifikant bessere Werte aufwiesen als diejenigen, die mit HA oder der Kochsalzlösung behandelt wurden, während es zwischen HA und der Kochsalzlösung an keinem Datenerhebungszeitpunkt signifikante Unterschiede gab. [SA = Standardabweichung]

dungszustände handelte. Kristalle wurden nicht gefunden. Gramfärbungen und mikrobielle Kulturen waren negativ. Diesen Patienten wurden NSAIDs, Eispackungen und Ruhe verordnet. Innerhalb von einigen Tagen hatten sich ihre Symptome wieder gebessert. Bei einem Patienten, der mit HA behandelt wurde, kam es nach der zweiten Injektion zu einer generalisierten Hautreaktion (Allergie), woraufhin die Behandlung mit der Studienmedikation abgebrochen wurde. In der ACS-Gruppe wurden direkt nach den intraartikulären Injektionen leichte und mittelschwere Symptome beobachtet. Diese Symptome (Schmerzen oder Druckgefühl) besserten sich innerhalb von Minuten oder spätestens innerhalb von 24 Stunden nach der Injektion. Bei keiner der Reaktionen in der ACS-Gruppe war eine weitere Intervention erforderlich. In Bezug auf die Anwendung einer Begleitmedikation oder die Zahl der verwendeten Medikamente gab es beim Vergleich der 3 Behandlungsgruppen keine Unterschiede und es bestand keine Korrelation zwischen

der Anwendung der Medikation und dem Behandlungsergebnis. Die Zahl der Patienten, bei denen beide Kniegelenke behandelt wurden, war zu klein, um aussagekräftige Informationen zu erhalten. Es ist jedoch nicht vollkommen auszuschließen, dass auch kontralaterale Effekte aufgetreten sein könnten.

ZWEIJAHRES-NACHUNTERSUCHUNG

Von den 345 Patienten, die an der initialen Studie teilgenommen und diese regulär beendet hatten, konnte mit 310 Patienten nach 2 Jahren wieder Kontakt aufgenommen werden (mittlere Nachuntersuchungsdauer: 2,14 Jahre; Nachuntersuchungsrate: ~ 90 %). Von diesen Patienten hatten 122 nach der 6-monatigen Phase eine zusätzliche Therapie für das in der Studie behandelte Knie erhalten (z. B. einen chirurgischen Eingriff, eine Akupunkturbehandlung, eine anschließend verordnete Medikation oder eine

Tabelle III
Gesamturteil der Patienten (GPA, Global Patient Assessment) zur Behandlungswirksamkeit

Behandlungsgruppe		GPA-Werte					
		1	2	3	4	5	6
ACS	Woche 13	29 (22 %)	45 (34 %)	26 (20 %)	12 (9 %)	16 (12 %)	3 (2 %)
	Woche 26	32 (24 %)	36 (27 %)	24 (18 %)	20 (15 %)	15 (11 %)	4 (3 %)
HA	Woche 13	3 (2 %)	22 (18 %)	27 (22 %)	25 (20 %)	38 (31 %)	9 (7 %)
	Woche 26	9 (7 %)	21 (17 %)	20 (16 %)	26 (21 %)	33 (27 %)	15 (12 %)
Kochsalzlösung	Woche 13	9 (9 %)	13 (13 %)	14 (14 %)	20 (20 %)	26 (26 %)	19 (19 %)
	Woche 26	7 (7 %)	15 (15 %)	20 (20 %)	13 (13 %)	27 (27 %)	19 (19 %)

Gesamteinschätzung der Behandlungswirksamkeit als eine Funktion von Zeit und Behandlungsgruppe. Die Patienten wurden gefragt: „Wie würden Sie in diesem Moment die Wirksamkeit der Behandlung Ihrer Osteoarthritis beurteilen?“ Sehr gut (1), gut (2), zufrieden stellend (3), ausreichend (4), schwach (5) und ungenügend (6). Die Daten beziehen sich auf die Untersuchungszeitpunkte nach den Wochen 13 und 26: ACS, $N = 131$; HA, $N = 124$; und NaCl, $N = 101$ (ITT-Population). Der Prozentanteil der Patienten, die mit der Behandlungswirksamkeit zumindest zufrieden waren, war in der ACS-Gruppe signifikant höher.

weitere Serie intraartikulärer Injektionen) und sie wurden daher unter Anwendung der LOCF-Methode erneut beurteilt, und zwar separat (Abb. 2a und b).

In beiden Beurteilungen zeigten alle 3 Gruppen nach wie vor signifikante, mittels WOMAC-Index und VAS gemessene Verbesserungen ihrer Osteoarthritis-Symptome. Zum Zeitpunkt der Zweijahres-Nachuntersuchungsbeurteilungen gab es in Bezug auf die WOMAC-Scores, die VAS-Werte und das Gesamturteil der Patienten zum Behandlungserfolg immer noch statistisch signifikante Unterschiede zwischen der

ACS-Gruppe und den beiden Kontrollgruppen. Die Ergebnisse zeigen, dass nach einer Behandlung mit ACS ein signifikant besserer therapeutischer Effekt beobachtet werden kann als nach einer Behandlung mit HA oder Kochsalzlösung, und zwar nicht nur nach 6 Monaten (doppelblinded Studiendesign), sondern auch noch nach 2 Jahren (Beobachter-verblindetes Studiendesign). Bemerkenswert ist, dass auch die Effekte, die bei den mit HA oder einer Kochsalzlösung behandelten Patienten beobachtet wurden, in den zusätzlichen 18 Monaten ebenfalls anhielten.

Tabelle IV
„Letzter Erhebungszeitpunkt minus Ausgangserhebung“ – statistische Effekte für die Wirksamkeitsvariablen nach den Wochen 7, 13 und 26 (ITT-Population)

Variable	p-Wert	Vergleich	Signifikanz
WOMAC Global-Score	<0,001	ACS – Kochsalzlösung	Ja
		ACS – HA	Ja
		HA – Kochsalzlösung	Nein
WOMAC Schmerzen	<0,001	ACS – Kochsalzlösung	Ja
		ACS – HA	Ja
		HA – Kochsalzlösung	Nein
WOMAC Steifigkeit	<0,001	ACS – Kochsalzlösung	Ja
		ACS – HA	Ja
		HA – Kochsalzlösung	Nein
WOMAC Funktionsfähigkeit	<0,001	ACS – Kochsalzlösung	Ja
		ACS – HA	Ja
		HA – Kochsalzlösung	Nein
VAS, Response (50 % Verbesserung) ACS: 67 %, HA: 32 %, Kochsalzlösung: 33 %	<0,001	ACS – Kochsalzlösung	Ja
		ACS – HA	Ja
		HA – Kochsalzlösung	Nein
GPA, Response (Score ≤ 3) ACS: 70 %, HA: 40 %, Kochsalzlösung: 42 %	<0,001	ACS – Kochsalzlösung	Ja
		ACS – HA	Ja
		HA – Kochsalzlösung	Nein
SF-8 Körperliche Komponente	<0,001	ACS – Kochsalzlösung	Ja
		ACS – HA	Ja
		HA – Kochsalzlösung	Nein
SF-8 Psychische Komponente	<0,001	ACS – Kochsalzlösung	Ja
		ACS – HA	Ja
		HA – Kochsalzlösung	Nein

Diskussion

Die vorliegenden Daten zeigen, dass ACS (Orthokin) sicher ist und einen therapeutischen Effekt auf die wesentlichen klinischen Parameter einer schmerzhaften Gonarthrose herbeiführt. Auffällig ist, dass der therapeutische Effekt über mindestens 2 Jahre anhält. Es wurde nachgewiesen, dass es durch den Herstellungsprozess des ACS zu einer reproduzierbaren Erhöhung von IL-1Ra und anderen Faktoren kommt^{27,50,51}, auch wenn die Mechanismen, über welche die Effekte vermittelt werden, noch nicht vollkommen verstanden werden. Der beobachtete klinische Effekt könnte zwar durch die Vielzahl an synergistischen, therapeutisch aktiven Molekülen erklärt werden, doch das langzeitige Andauern des Effekts ist schwieriger zu verstehen. Eine Möglichkeit wäre, dass die therapeutischen Moleküle zur Wiederherstellung einer gesunden Homöostase im Gelenk beitragen⁵².

Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass Patienten mit einer schmerzhaften Gonarthrose niedrigen bis mittleren Grads mit ACS wirksam behandelt werden können. In der Studie wurden nur Patienten mit einem VAS-Score für Schmerzen von >50/100 mm (starker Schmerz) behandelt, so dass die Ergebnisse nicht unbedingt auf alle Osteoarthritis-Patienten übertragbar sind.

Die Responder-Raten (Patienten mit einer Schmerzreduktion von >50 % im VAS-Score für Schmerzen) lagen nach 3 Monaten im Bereich von 71 % und sanken nach 6 Monaten auf 67 %. Die mittlere Verbesserung bei den mit HA oder Placebo behandelten Patienten war weniger als halb so hoch wie in der ACS-Gruppe (VAS). Die Unterschiede im Vergleich zur ACS-Gruppe waren von Woche 7 bis Woche 26 durchgehend statistisch signifikant ($p < 0,001$). Zwischen der HA-Behandlung und den Placeboinjektionen hingegen gab es während der 26-wöchigen Studiendauer keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$).

Diese Beobachtungen entsprechen den allgemein bekannten signifikanten Placeboreaktionen bei Patienten mit einer Gonarthrose, nachdem bei ihnen entweder Synovia aus dem Kniegelenk aspiriert wurde oder sie eine Injektion mit pharmakologisch nicht wirksamen viskös-elastischen Substanzen erhalten hatten⁵³⁻⁶⁵. Allerdings zeigte sich bei der Placebogruppe eine länger andauernde günstige Reaktion, als nach den Ergebnissen früherer Studien mit einem ähnlichen Design zu erwarten gewesen wäre^{54,55,57,60}.

Die in der vorliegenden Studie unter HA und der Kochsalzlösung aufgetretenen Behandlungseffekte waren sehr ähnlich, obwohl die Studie eine statistische Power von mehr als 80 % aufwies, um klinisch bedeutsame Unterschiede feststellen zu können. Es war jedoch nicht das Ziel dieser Arbeit, die Wirksamkeit von HA zur Behandlung der Osteoarthritis zu beurteilen. Angesichts dieser klinischen Ergebnisse möchten die Autoren jedoch anmerken, dass in verschiedenen Publikationen und Metaanalysen nicht nur die Wirksamkeit von HA zur Behandlung der Osteoarthritis ernsthaft in Frage gestellt wurde^{5,57,66-70}, sondern auch die Abhängigkeit der Wirksamkeit von der Molekularmasse der Hyaluronsäure^{57,68,71,72}.

NSAIDs ermöglichen eine nur mäßige Kontrolle der Zeichen und Symptome einer OA. Scholes *et al.*⁷³ fanden, dass lediglich 15 % der Patienten mit einer Gonarthrose, die mit einem NSAID behandelt wurden, auch 12 Monate später noch das gleiche Medikament einnahmen. Kürzlich

Tabelle V

Prozentanteil (und Anzahl) der Patienten mit unerwünschten Ereignissen und Begleitmedikation

	ACS	HA	Kochsalzlösung
Gesamtinzidenz	23 % (31)‡	38 % (51)†	28 % (30)‡
Leicht	19 % (25)	27 % (37)	24 % (26)
Mittelschwer	4 % (6)	7 % (9)	2 % (2)
Schwer	0 % (0)	5 % (5)	2 % (2)
Paracetamol/ Acetaminophen	17 % (23)	26 % (35)	31 % (33)

Lokale unerwünschte Ereignisse als eine Funktion der Behandlungsgruppe. Erwartete unerwünschte Ereignisse waren definiert als lokale Reaktionen wie Druckgefühl, vorübergehender Knieschmerz, Schwellung, Druckempfindlichkeit und Wärmegefühl an der Injektionsstelle. Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurden wie Studienabbrecher behandelt. Es fällt auf, dass es bezüglich des Auftretens unerwünschter Effekte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der HA-Gruppe und der ACS- bzw. der Kochsalzlösungs-Gruppe gab ($\ddagger p < 0,001$ für die Vergleiche HA – ACS und HA – Kochsalzlösung), aber keine Unterschiede zwischen der ACS- und der Kochsalzlösungs-Gruppe ($\dagger p > 0,05$). Während der Studie war die Einnahme von bis zu 4 g Paracetamol als Rescue-Medikation gestattet.

wurden bestimmte Cyclooxygenase-2(COX-2)-Hemmer aus dem Handel genommen, da es zu kardiovaskulären Komplikationen gekommen war⁷. Die Zukunft dieser Medikamentenklasse ist derzeit nicht geklärt. Die Behauptung, dass sie sich als Medikation zur Behandlung der OA eignen, gründet möglicherweise darauf, dass es bislang an effektiven therapeutischen Alternativen mangelte.

Auch wenn diese Studie die Anwendung von ACS zur Behandlung der schmerzhaften Gonarthrose mittleren Stadiums unterstützt, sind die Autoren sich doch auch ihrer Unzulänglichkeiten bewusst. Die niedrigere Anzahl von Patienten in der Gruppe, die mit Kochsalzlösung behandelt wurde, könnte zurückzuführen sein auf einen anfänglich asymmetrisch verlaufenden Randomisierungsprozess an dem externen Studienzentrum, an dem das Blut aufbereitet wurde, wodurch die ACS- und die HA-Gruppe begünstigt wurden. Dieses Problem wurde nach Einschluss der ersten 80 Patienten erkannt und korrigiert. Die Autoren glauben jedoch, dass angesichts der Stärke der klinischen Ergebnisse die Aussagekraft der Ergebnisse durch diesen Umstand nicht gemindert wird. Etwa 60 % der Studienteilnehmer hatten sich zu einem früheren Zeitpunkt einer Knieoperation unterzogen. Die Ausschlusskriterien untersagten zwar die Teilnahme von Patienten, bei denen in den vorangegangenen 3 Monaten ein chirurgischer Eingriff am Knie vorgenommen worden war, doch könnte eine früher durchgeführte Operation die Ergebnisse dieser Studie beeinflusst haben. Es bestand jedoch keine Korrelation zwischen einem früheren chirurgischen Eingriff und dem Behandlungsergebnis. Interessanterweise profitierten beide Kohorten von dem Verfahren. Die Analyse der Behandlungsergebnisse zeigte, dass bei der nicht chirurgisch behandelten Gruppe dieselben statistisch signifikanten Veränderungen auftraten wie bei der Gesamtkohorte. Ein weiteres Problem stellt die Verwendung des Kellgren-Lawrence-Scores als Einschlusskriterium dar. Dieser Score ist recht unempfindlich und es besteht ein Risiko für *Interob-*

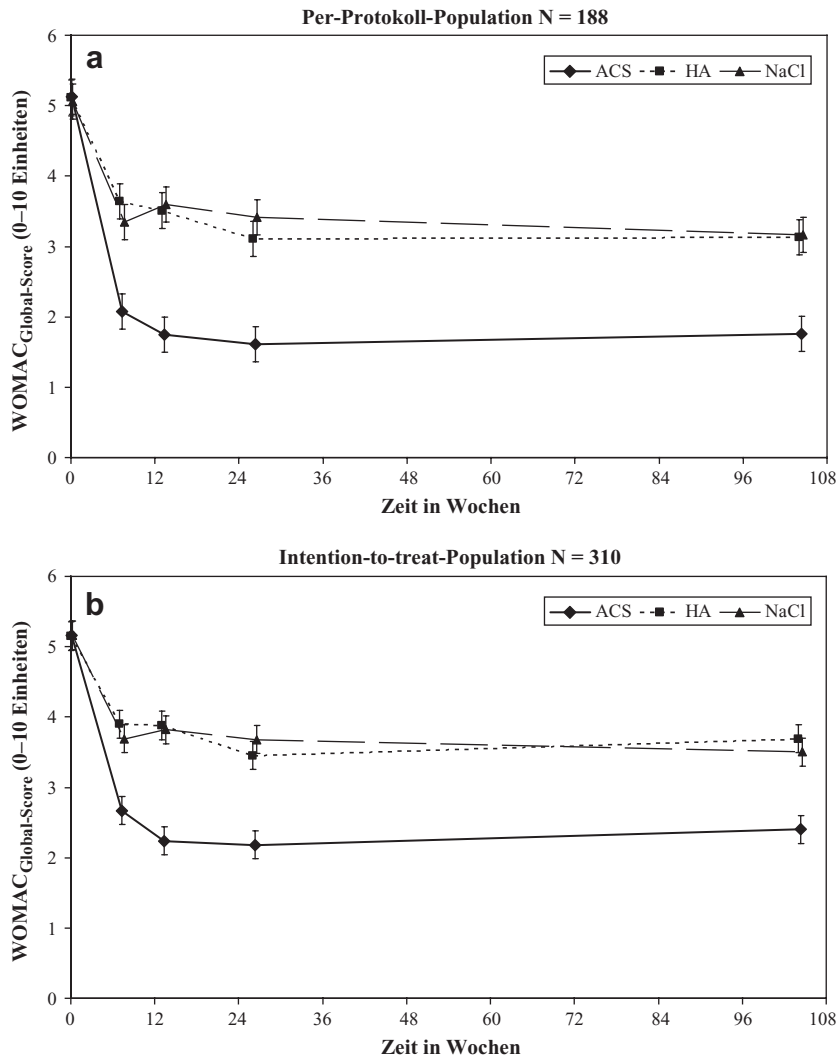


Abb. 2. WOMAC-Scores (Skala von 0 bis 10) als eine Funktion von Zeit und Behandlungsgruppe 2 Jahre nach den letzten Injektionen der Studie. (a) Für die Wirksamkeitsanalyse valides Patientenkollektiv ($N = 188$): Patienten, deren OA anschließend weder pharmakologisch noch chirurgisch behandelt wurde (ACS, $N = 76$; HA, $N = 56$; Kochsalzlösung, $N = 56$). Die Abbildung zeigt den Mittelwert \pm SF. * $p < 0,05$ für den Vergleich ACS vs. HA und Kochsalzlösung; $\ddagger p > 0,05$ für den Vergleich HA vs. Kochsalzlösung. (b) Intention-to-treat-Population (LOCF) ($N = 310$): Gesamtkohorte; bei den Patienten, die im Anschluss an die Studie behandelt werden mussten, wurden die bei der letzten Beurteilung gewonnenen Daten berücksichtigt (LOCF-Methode). Die Abbildung zeigt den Mittelwert \pm SF. * $p < 0,05$ für den Vergleich ACS vs. HA und Kochsalzlösung; $\ddagger p > 0,05$ für den Vergleich HA vs. Kochsalzlösung.

server-Fehler. Ein anderes Problem liegt darin, dass die zu HA und der Kochsalzlösung randomisierten Kniegelenke 3 intraartikuläre Injektionen erhielten, während es bei den mit ACS behandelten Kniegelenken 6 Injektionen waren. Dies konnte nicht vermieden werden, da die HA (Hya-Ject®), gemäß den Herstellerempfehlungen dreimal injiziert wurde. Außerdem hätte die Ethikkommission 6 Injektionen mit Saline nicht genehmigt. Es ist nicht bekannt, ob das Ergebnis der Studie durch eine höhere Anzahl von Injektionen mit HA oder Kochsalzlösung verändert worden wäre. Eindeutige Belege dafür, dass eine größere Anzahl von HA-Injektionen mit besseren klinischen Ergebnissen einhergeht, gibt es jedoch nicht^{68,69,74-77}. Die Anzahl der ACS-Injektionen ergab sich aus den klinischen Erfahrungen, die seit 2000 gesammelt wurden. Es existieren jedoch keine schlüssigen Daten, die erkennen ließen, dass eine niedrigere Anzahl von Injektionen klinisch weniger wirksam wäre. Die Behandlung in

der zuvor erwähnten Studie mit Pferden war auf 4 Injektionen mit ACS oder Kochsalzlösung begrenzt und erbrachte eine deutliche Wirksamkeit in der ACS-Gruppe²⁸.

In einer vor kurzem veröffentlichten Studie zu ACS-Orthokine bei Gonarthrose zeigten Yang et al.⁵², dass „der autologe Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist im Rahmen einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie die Funktionsfähigkeit und die Symptome der OA im Vergleich zu Placebo verbessert“. Obwohl der Effekt laut den WOMAC-Daten nicht so stark war wie der Effekt in der in Deutschland durchgeführten GOAT-Studie (German Orthokine Osteoarthritis Trial), ließen der KOOS-Score (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) und die Skala KSCRS (Knee Society Clinical Rating Scale) eine signifikante klinische Überlegenheit von ACS gegenüber Placebo erkennen. Die beiden Studien sind jedoch nur zum Teil vergleichbar, da die Einschlusskriterien (niedrigere Scores für

Schmerzen bei Studieneinschluss [VAS >40 mm]), die Messinstrumente für den Behandlungserfolg, die statistischen Methoden und die Beobachtungsdauer unterschiedlich waren.

Die gezeigte klinische Verbesserung bei einer großen Anzahl von Patienten mit schmerzhafter Osteoarthritis, die intraartikulär mit ACS – das erhöhte Spiegel autologer Faktoren wie beispielsweise IL-1Ra enthält – behandelt wurden, deutet darauf hin, dass eine weitergehende Untersuchung der Bedeutung der Zytokine in der Pathogenese der Osteoarthritis gerechtfertigt ist. Aus diesem Grund wäre es aufschlussreich gewesen, die Konzentrationen der wichtigsten Zytokine in den Synovialflüssigkeiten, die bei den Studienteilnehmern aspiriert wurden, zu messen. Die in der Studie an Pferden durchgeführten IL-1Ra-Messungen in der Synovia zeigten quantitativ zunehmende IL-1Ra-Spiegel bis Tag 71. In der vorliegenden Studie wurden derartige Untersuchungen jedoch nicht vorgenommen, da das Studienprotokoll keine wiederholten Synovia-Aspirationen vorsah.

Auf der Grundlage der doppelblind erhobenen Sechsmonats-Ergebnisse und der Beobachter-verblindet erhobenen Zweijahres-Ergebnisse lässt sich zusammenfassend sagen, dass die intraartikuläre Anwendung von ACS (Orthokin) zu einer Reduktion des Schmerzes und einer Zunahme der Funktionsfähigkeit und der Mobilität für eine Dauer von bis zu 2 Jahren führt. ACS kann aufgrund seiner autologen Herkunft als klinisch sehr sicher angesehen werden. Klinisch schwerwiegende unerwünschte Wirkungen wurden während der Beobachtungsphase in der ACS-Gruppe nicht festgestellt.

Schlussfolgerung

Die intraartikuläre Injektion von ACS (Orthokin) bei Patienten mit einer schmerzhaften Gonarthrose besitzt ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil und führt zu einem starken klinischen Ansprechen. Die Daten zeigen, dass ACS (Orthokin) eine wirksame und gut verträgliche Alternative zu den zurzeit führenden Behandlungsmöglichkeiten der Osteoarthritis ist. Weitere Forschungsarbeit ist notwendig, um feststellen zu können, ob diese Effekte symptommodifizierend oder strukturmodifizierend sind.

Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

Alle Autoren erklären, dass keine wirtschaftlichen Verbindungen bestehen (z. B. Beratungsdienste, Aktienbesitz, Kapitalbeteiligung, Patent- bzw. Lizenzvereinbarungen, etc.), durch die sich ein Interessenkonflikt in Zusammenhang mit dem eingereichten Artikel ergeben könnte. Prof. Dr. Krauspe erhielt in der Einleitungsphase vor dem Beginn der Studie zur Gonarthrose ein Beratungshonorar der Orthogen AG, Deutschland.

Alle Autoren erklären, dass ihre jeweilige Institution das Studienprotokoll für menschliche Probanden für diese Untersuchung billigte, dass alle Untersuchungen in Übereinstimmung mit den ethischen Prinzipien der Forschung durchgeführt wurden und dass die Studienteilnehmer eine Aufklärungs- und Einverständniserklärung unterschrieben haben.

Danksagung

Teilnehmende Studienzentren: Orthopädische Klinik, Heinrich-Heine-Universitätsklinik, Düsseldorf, Deutschland (rekrutierende Institution); Zentrum für Molekulare Orthopädie, Düsseldorf, Deutschland (rekrutierende Institution und Verwaltung der Studienmedikation); Praxis Dr. med. Beckmann & Stefan Jansen, Mettmann, Deutschland (rekrutierende Institution); Praxis Dr. med. R. Koll, Bergisch-Gladbach, Deutschland (rekrutierende Institution); und Praxis Dr. med. E. Harnacke, Krefeld, Deutschland (rekrutierende Institution).

Literatur

- Gupta S, Hawker GA, Laporte A, Croxford R, Coyte PC. The economic burden of disabling hip and knee osteoarthritis (OA) from the perspective of individuals living with this condition. *Rheumatology* (Oxford) 2005;44(12):1531–7.
- Peat G, McCarney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis* 2001;60(2):91–7.
- Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;364(9450):2021–9.
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15(9):981–1000.
- Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62(12):1145–55.
- Schnitzer TJ. Update of ACR guidelines for osteoarthritis: role of the coxibs. *J Pain Symptom Manage* 2002;23(Suppl 4):S24–30 (Discussion S31–S24).
- Hernandez-Diaz S, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98(3):266–74.
- Goldring MB. Osteoarthritis and cartilage: the role of cytokines. *Curr Rheumatol Rep* 2000;2(6):459–65.
- Goldring SR, Goldring MB. The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res* 2004;(Suppl 427): S27–36.
- Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology* 2002;39(1–2):237–46.
- Karsenty G. An aggrecanase and osteoarthritis. *N Engl J Med* 2005; 353(5):522–3.
- Myers SL, Brandt KD, Ehlich JW, Braunstein EM, Shelbourne KD, Heck DA, et al. Synovial inflammation in patients with early osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1990;17(12):1662–9.
- Fukui N, Purple CR, Sandell LJ. Cell biology of osteoarthritis: the chondrocyte's response to injury. *Curr Rheumatol Rep* 2001;3(6): 496–505.
- Smith MD, Triantafyllou S, Parker A, Youssef PP, Coleman M. Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. *J Rheumatol* 1997;24(2):365–71.
- Silvestri T, Pulsatelli L, Dolzani P, Frizziero L, Facchini A, Meliconi R. *In vivo* expression of inflammatory cytokine receptors in the joint compartments of patients with arthritis. *Rheumatol Int*; 2005.
- Pettipher ER, Higgs GA, Henderson B. Interleukin 1 induces leukocyte infiltration and cartilage proteoglycan degradation in the synovial joint. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83(22):8749–53.
- Pelletier JP, Faure MP, DiBattista JA, Wilhelm S, Visco D, Martel-Pelletier J. Coordinate synthesis of stromelysin, interleukin-1, and oncogene proteins in experimental osteoarthritis. An immunohistochemical study. *Am J Pathol* 1993;142(1):95–105.
- Arend WP, Malyak M, Guthridge CJ, Gabay C. Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology. *Annu Rev Immunol* 1998;16:27–55.
- Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood* 1991; 77(8):1627–52.
- Dinarello CA. The role of the interleukin-1-receptor antagonist in blocking inflammation mediated by interleukin-1. *N Engl J Med* 2000; 343(10): 732–4.

21. Chevalier X, Giraudeau B, Conrozier T, Marliere J, Kiefer P, Goupille P. Safety study of intraarticular injection of interleukin 1 receptor antagonist in patients with painful knee osteoarthritis: a multicenter study. *J Rheumatol* 2005;32(7):1317–23.
22. Evans CH, Gouze JN, Gouze E, Robbins PD, Ghivizzani SC. Osteoarthritis gene therapy. *Gene Ther* 2004;11(4):379–89.
23. Evans CH, Robbins PD, Ghivizzani SC, Wasko MC, Tomaino MM, Kang R, et al. Gene transfer to human joints: progress toward a gene therapy of arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005.
24. Pelletier JP, Caron JP, Evans C, Robbins PD, Georgescu HI, Jovanovic D, et al. *In vivo* suppression of early experimental osteoarthritis by interleukin-1 receptor antagonist using gene therapy. *Arthritis Rheum* 1997;40(6):1012–9.
25. Fernandes J, Tardif G, Martel-Pelletier J, Lascau-Coman V, Dupuis M, Moldovan F, et al. *In vivo* transfer of interleukin-1 receptor antagonist gene in osteoarthritic rabbit knee joints: prevention of osteoarthritis progression. *Am J Pathol* 1999;154(4):1159–69.
26. Frisbie DD, Ghivizzani SC, Robbins PD, Evans CH, McIlwraith CW. Treatment of experimental equine osteoarthritis by *in vivo* delivery of the equine interleukin-1 receptor antagonist gene. *Gene Ther* 2002;9(1):12–20.
27. Meijer H, Reinecke J, Becker C, Tholen G, Wehling P. The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. *Inflamm Res* 2003;52(10):404–7.
28. Frisbie DD, Kawcak CE, Werypy NM, Park RD, McIlwraith CW. Clinical, biochemical, and histologic effects of intra-articular administration of autologous conditioned serum in horses with experimentally induced osteoarthritis. *Am J Vet Res* 2007;68(3):290–6.
29. Baltzer AWA, Drever R, Granrath M, Godde G, Klein W, Wehling P. Intraarticular treatment of osteoarthritis using autologous interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) conditioned serum. *Dtsch Z Sportmed* 2003;54(6):209–11.
30. ACR. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2000;43(9):1905–15.
31. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957;16(4):494–502.
32. Buckland-Wright JC. Quantitative radiography of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53(4):268–75.
33. Stahl R, Blumenkrantz G, Carballido-Gamio J, Zhao S, Munoz T, Hedio L, Graverand-Gastineau MP, et al. MRI-derived T2 relaxation times and cartilage morphometry of the tibio-femoral joint in subjects with and without osteoarthritis during a 1-year follow-up. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15(11):1225–34.
34. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283(11):1469–75.
35. Bacon TH, Hole JG, North M, Burnett I. Analgesic efficacy of sustained release paracetamol in patients with osteoarthritis of the knee. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53(6):629e36.
36. Lee C, Straus WL, Balshaw R, Barlas S, Vogel S, Schnitzer TJ. A comparison of the efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory agents versus acetaminophen in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004;51(5):746–54.
37. Bellamy N. WOMAC: a 20-year experiential review of a patient-centered self-reported health status questionnaire. *J Rheumatol* 2002;29(12):2473–6.
38. Stucki G, Meier D, Stucki S, Michel BA, Tyndall AG, Dick W, et al. Evaluation of a German version of WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) Arthritis Index. *Z Rheumatol* 1996;55(1):40–9.
39. Flandry F, Hunt JP, Terry GC, Hughston JC. Analysis of subjective knee complaints using visual analog scales. *Am J Sports Med* 1991;19(2):112–8.
40. Henche HR. Pain as the main symptom in knee joint disorders. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1993;131(2):187–91.
41. Petrella RJ. Hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: long-term outcomes from a naturalistic primary care experience. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84(4):278–83. quiz 284, 293.
42. Emkey R, Rosenthal N, Wu SC, Jordan D, Kamin M. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 non-steroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31(1):150–6.
43. Scharf HP, Mansmann U, Streitberger K, Witte S, Kramer J, Maier C, et al. Acupuncture and knee osteoarthritis: a three-armed randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145(1):12–20.
44. Streitberger K, Witte S, Mansmann U, Knauer C, Kramer J, Scharf HP, et al. Efficacy and safety of acupuncture for chronic pain caused by gonarthrosis: a study protocol of an ongoing multi-centre randomised controlled clinical trial [ISRCTN27450856]. *BMC Complement Altern Med* 2004;4:6.
45. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O’Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992;305(6846):160–4.
46. Salaffi F, Carotti M, Grassi W. Health-related quality of life in patients with hip or knee osteoarthritis: comparison of generic and disease-specific instruments. *Clin Rheumatol* 2005;24(1):29–37.
47. Turner-Bowker DM, Bayliss MS, Ware JE Jr, Kosinski M. Usefulness of the SF-8 Health Survey for comparing the impact of migraine and other conditions. *Qual Life Res* 2003;12(8):1003–12.
48. Collins SL, Edwards J, Moore RA, Smith LA, McQuay HJ. Seeking a simple measure of analgesia for mega-trials: is a single global assessment good enough? *Pain* 2001;91(1–2):189–94.
49. Goldsmith CH, Boers M, Bombardier C, Tugwell P. Criteria for clinically important changes in outcomes: development, scoring and evaluation of rheumatoid arthritis patient and trial profiles. OMERACT Committee. *J Rheumatol* 1993;20(3):561–5.
50. Wright-Carpenter T, Klein P, Schaferhoff P, Appell HJ, Mir LM, Wehling P. Treatment of muscle injuries by local administration of autologous conditioned serum: a pilot study on sportsmen with muscle strains. *Int J Sports Med* 2004;25(8):588–93.
51. Wright-Carpenter T, Opolon P, Appell HJ, Meijer H, Wehling P, Mir LM. Treatment of muscle injuries by local administration of autologous conditioned serum: animal experiments using a muscle contusion model. *Int J Sports Med* 2004;25(8):582–7.
52. Yang KG, Rajmakers NJ, van Arkel ER, Caron JJ, Rijk PC, Willems WJ, et al. Autologous interleukin-1 receptor antagonist improves function and symptoms in osteoarthritis when compared to placebo in a prospective randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2007.
53. Dougados M, Nguyen M, Listrat V, Amor B. High molecular weight sodium hyaluronate (hyalectin) in osteoarthritis of the knee: a 1 year placebo-controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 1993;1(2):97–103.
54. Puhl W, Bernau A, Greiling H, Kopcke W, Pffringer W, Steck KJ, et al. Intra-articular sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee: a multicenter, double-blind study. *Osteoarthritis Cartilage* 1993;1(4):233–41.
55. Puhl W, Scharf P. Intra-articular hyaluronan treatment for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56(7):441.
56. Creamer P, Sharif M, George E, Meadows K, Cushnaghan J, Shinmei M, et al. Intra-articular hyaluronic acid in osteoarthritis of the knee: an investigation into mechanisms of action. *Osteoarthritis Cartilage* 1994;2(2):133–40.
57. Dahlberg L. Intra-articular injection of hyaluronan in the knee. An effective therapy or placebo? *Lakartidningen* 1994;91(38):3406–8.
58. Maheu E, Ayrat X, Dougados M. A hyaluronan preparation (500–730 kDa) in the treatment of osteoarthritis: a review of clinical trials with Hyalgan. *Int J Clin Pract* 2002;56(10):804–13.
59. Adams ME, Atkinson MH, Lussier AJ, Schulz JI, Siminovich KA, Wade JP, et al. The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicenter trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. *Osteoarthritis Cartilage* 1995;3(4):213–25.
60. Lohmander LS, Dalen N, Englund G, Hamalainen M, Jensen EM, Karlsson K, et al. Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre trial. Hyaluronan Multicentre Trial Group. *Ann Rheum Dis* 1996;55(7):424–31.
61. George E. Intra-articular hyaluronan treatment for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1998;57(11):637–40.
62. Marshall KW. Intra-articular hyaluronan therapy. *Foot Ankle Clin* 2003;8(2):221–32. viii.
63. Marshall KW. Viscosupplementation for osteoarthritis: current status, unresolved issues, and future directions. *J Rheumatol* 1998;25(11):2056–8.
64. Aviad AD, Houpt JB. The molecular weight of therapeutic hyaluronan (sodium hyaluronate): how significant is it? *J Rheumatol* 1994;21(2):297–301.
65. Brandt KD, Block JA, Michalski JP, Moreland LW, Caldwell JR, Lavin PT. Efficacy and safety of intraarticular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis. ORTHOVISC Study Group. *Clin Orthop Relat Res* 2001;385:130–43.
66. Henderson EB, Smith EC, Pegley F, Blake DR. Intra-articular injections of 750 kD hyaluronan in the treatment of osteoarthritis: a randomised single centre double-blind placebo-controlled trial of 91 patients demonstrating lack of efficacy. *Ann Rheum Dis* 1994;53(8):529–34.

67. Karlsson J, Sjogren LS, Lohmander LS. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(11):1240–8.
68. Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Mullner M. Intraarticular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2005;172(8):1039–43.
69. Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *JAMA* 2003;290(23):3115–21.
70. Brandt KD, Smith GN Jr, Simon LS. Intraarticular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis: what is the evidence? *Arthritis Rheum* 2000;43(6):1192–203.
71. Karatay S, Kiziltunc A, Yildirim K, Karanfil RC, Senel K. Effects of different hyaluronic acid products on synovial fluid NO levels in knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*; 2005.
72. Karatosun V, Unver B, Gocen Z, Sen A. Comparison of two hyaluronan drugs in patients with advanced osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized, double-blind study with long term follow-up. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(2):213–8.
73. Scholes D, Stergachis A, Penna PM, Normand EH, Hansten PD. Non-steroidal antiinflammatory drug discontinuation in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 1995;22(4):708–12.
74. Conrozier T, Jerosch J, Beks P, Kemper F, Euller-Ziegler L, Bailleul F, *et al.* Prospective, multi-centre, randomised evaluation of the safety and efficacy of five dosing regimens of viscosupplementation with hylan G-F 20 in patients with symptomatic tibiofemoral osteoarthritis: a pilot study. *Arch Orthop Trauma Surg*; 2008.
75. Petrella RJ, Petrella M. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy of intraarticular hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2006;33(5): 951–6.
76. Wang CT, Lin J, Chang CJ, Lin YT, Hou SM. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A(3): 538–45.
77. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2). CD005321.

Obwohl der Inhalt dieser Publikation mit größter Sorgfalt zusammengestellt wurde, können der Verlag und seine Erfüllungsgehilfen keine Verantwortung oder Haftung für die Aktualität der Informationen, Fehler, Auslassungen oder Ungenauigkeiten im Original oder in der Übersetzung oder für mögliche Konsequenzen übernehmen.
Vor Verschreiben des Produktes ist die jeweils gültige Fachinformation zu Rate zu ziehen.



ELSEVIER

Elsevier GmbH, Pharma/Industrie-Services

Karlstr. 45

D-80333 München

Tel.: ++49-(0) 89-5383-724

Fax: ++49-(0) 89-5383-725

e-mail: sonderdrucke@elsevier.de

www.elsevier.de/pharma