

Aus der Orthopädischen Klinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. R. Krauspe

**Wirksamkeit und Sicherheit intraartikulärer
Osteoarthritis-Behandlung mit autologem,
konditioniertem Serum**

(Autologous Conditioned Serum - ACS)

Akronym: German Orthokine OsteoArthritis Trial - GOAT

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Carsten Moser

2016

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Erstgutachter: Priv.-Doz. Dr. Baltzer

Zweitgutachter: apl. Prof. Dr. Lögters

Für meine Familie

Im Zusammenhang mit dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Originalarbeit

Baltzer AWA, Moser C, Jansen SA, Krauspe R. *Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis.* Osteoarthritis & Cartilage, JOCA, 2009 Feb;17(2):152-60. - **Korrespondierender Autor: C. Moser** -

Wissenschaftliche Auszeichnung:

„Overall Best Rated Abstract“ beim Weltkongress der International Cartilage Repair Society 2007 in Warschau:

Moser C. et al. *Autologous Conditioned Serum (ACS) Compared To Hyaluronan And Saline-Injections For The Treatment Of Knee Osteoarthritis.* 7th World Congress of the International Cartilage Repair Society, ICRS 2007, Warsaw, Poland. Osteoarthritis & Cartilage, JOCA, Volume 15, Supplement 2, 2007, Page B69. Urkunde im Anhang.

Zeitschriftenartikel:

Moser C, Baltzer AWA, Reinecke J, Wehling P. *Die Rolle der Zytokine bei Knorpeldefekten und in der Knorpeltherapie.* Arthroskopie, 2005;18:181-85.

Wehling P, **Moser C**, Frisbie D, McIlwraith CW, Kawcak CE, Krauspe R, Reinecke J. *Autologous Conditioned Serum in the treatment of orthopaedic diseases - The Orthokine Therapy.* Biodrugs, 2007. 21(5): p. 223-32.

Publizierte Kongressabstracts in Zeitschriften mit *Impact Factor*:

- **Moser C** and Baltzer AWA. – *Treatment of knee osteoarthritis with autologous conditioned serum (ACS)*. 8th Annual Congress of the European Federations of National Associations of Orthopaedics and Traumatology, EFFORT Florence, Italy, 11.-15.05.2007. J Bone Joint Surg Br Proceedings, Mar 2009; 91-B: 157.
- **Moser, C**; Jansen, SA; Wehling, P. *Autologous Conditioned Serum (ACS) Compared To Hyaluronan And Saline-Injections For The Treatment Of Knee Osteoarthritis: Longterm results of a prospective, randomized, saline-controlled, double-blind trial*. ORS 2009, Las Vegas NV, USA, Abstract No. 1145. Supplement February 2009 JBJS am.
- **C. Moser**, A.W. Baltzer, S.A. Jansen, R. Krauspe, P. Wehling. OARSI 2007 Abstracts of the 2007 World Congress on Osteoarthritis: 431 Efficacy of autologous conditioned serum (ACS/ Orthokine) in osteoarthritis of the knees at two year follow-up – THE GERMAN ORTHOKINE OSTEOARTHRITIS TRIAL – GOAT- Osteoarthritis & Cartilage, JOCA, Volume 15, Supplement 3, December 2007, Page C233.
- **C. Moser**, Baltzer AWA, Reinecke J, Krauspe R. *Autologous Conditioned Serum (ACS) Compared To Hyaluronan And Saline-Injections For The Treatment Of Knee Osteoarthritis*. Annual Congress of the British Orthopaedic Association, BOA 2007, Manchester, UK. J Bone Joint Surg Br Proceedings, Nov 2007; 89-B: 225.
- **Moser C**, Baltzer AWA, Krauspe R. *Autologous Conditioned Serum (ACS) Compared To Hyaluronan And Saline-Injections For The Treatment Of Knee OA*. Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons and the American Association of Orthopaedic Surgeons, Proceedings AAOS 2007, San Diego, USA, 14.-18.02.2007. Podium No. 330. Supplement February 2007 Journal of Bone and Joint Surgery.
- A.W. Baltzer, R. Krauspe and **C. Moser**. OARSI 2006: Abstracts of the 2006 World Congress on Osteoarthritis (OARSI): A39 *Treatment of knee osteoarthritis with autologous conditioned serum (ACS)* Osteoarthritis & Cartilage, JOCA, Volume 14, Supplement 2, 2006, Page 36.
- Krauspe R, **Moser C**, Baltzer AWA, *Autologous Conditioned Serum (ACS) Compared To Hyaluronan And Saline-Injections For The Treatment Of Knee Osteoarthritis*. Annual European Congress off Rheumatology, EULAR 2006, Amsterdam, Netherlands. Annals of the Rheumatic Diseases (ARD) Supplement II Jul; 65 (7): Page 235.

Weitere eigene Veröffentlichungen, die einen indirekten Bezug zu dieser Arbeit haben, befinden sich im Manuskripttext und sind als Beilage/Anhang dieser Dissertation zugefügt.

ZUSAMMENFASSUNG

Titel:

Wirksamkeit und Sicherheit intraartikulärer Osteoarthritisbehandlung mit autologem, konditioniertem Serum (*Autologous Conditioned Serum - ACS*) im Vergleich zu Hyaluronsäure (HA) und NaCl (als Placebo). Akronym: **German Orthokine OsteoArthritis Trial – GOAT**.

Hintergrund und Fragestellung:

Ziel der vorliegenden Studie war die erstmalige, klinische Prüfung der Effektivität und Sicherheit von autologem, konditioniertem Serum (ACS) zur intraartikulären Behandlung einer schmerzhaften Osteoarthritis (OA) des Kniegelenks. Das ACS wird durch Inkubation venösen Patientenblutes in speziellen, Glaskugel-gefüllten Blutabnahmeröhrchen (Fa. Orthogen, Düsseldorf) gewonnen. Nach entsprechender Aufbereitung stehen reproduzierbar erhöhte Mengen anti-inflammatorischer Zytokine, wie Interleukin-1 Rezeptorantagonisten (IL-1Ra) und Wachstumsfaktoren zur lokalen Injektion zur Verfügung.

Material und Methoden:

Kontrollierte, prospektive und randomisierte klinische Studie im dreiarmligen Parallelgruppen-Design mit Verum- und Placebokontrolle. Insgesamt 376 Probanden wurden zunächst über 6 Monate doppel-blind (für Probanden und Prüfer) und anschließend über 2 Jahre mit verblindetem Beobachter untersucht („*masked observer*“). Validierte Messinstrumente wie der Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), die Visuelle Analogskala (VAS), der SF-8-Fragebogen zur Beurteilung der Lebensqualität sowie die Probandenzufriedenheit wurden nach 7, 13, 26 Wochen sowie nach 2 Jahren erhoben. Als Sicherheitsparameter wurden die Häufigkeit und die Schwere Unerwünschter Ereignisse (UE) dokumentiert und verglichen. Die statistische Auswertung fand nach dem *Intention-To-Treat*- (ITT-) Ansatz statt. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha=5\%$ (zweiseitig) festgesetzt.

Ergebnisse:

In allen drei Gruppen kam es, verglichen mit den Ausgangswerten, zu signifikanten Verbesserungen aller Ergebnisparameter. ACS-Probanden zeigten statistisch signifikant die größte Reduktion in allen erhobenen Scores für Gelenkschmerz und Steifigkeit, die größte Verbesserung von Funktion und Lebensqualität sowie die höchste Zufriedenheit (im Vergleich mit HA und NaCl jedes $p<0,05$, alle Zeitpunkte). Der Vergleich der HA-Gruppe mit der NaCl- Gruppe zeigte bei den Wirksamkeitsparametern keinen signifikanten Unterschied. Unerwünschte Ereignisse (UE) traten in der ACS-Gruppe und in der NaCl-Gruppe gleich häufig auf ($p>0,05$). Häufiger traten UE in der HA-Gruppe auf ($p<0,05$). Es kam zu keinen Infektionen in der Behandlungsserie.

Schlussfolgerung:

Die Daten zeigen, dass die Injektion mit ACS zu einer klinisch relevanten Besserung der Zeichen und Symptome bei Probanden mit mittelgradiger, schmerzhafter OA führen kann. Weitere klinische Studien werden folgen, um Langzeitwirkungen zu untersuchen und um herauszufinden, ob die gemessenen Effekte Symptom-, Struktur- oder Krankheits-modifizierend sind. Dieses neu gewonnene Wissen kann und wird - wie die hier vorliegende GOAT-Studie - zur Weiterentwicklung biotechnologischer Konzepte in der Therapie degenerativer wie auch inflammatorischer Gelenkerkrankungen beitragen.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | | | |
|---------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| ACR | American College of Rheumatology | NGF | nerve growth factor |
| ACS | Autologous Conditioned Serum (autologes, konditioniertes Serum) | NICE | National Institute for Health and Clinical Excellence |
| ANCOVA | Analysis of Covariance | NSAR | Nicht-Steroidale Anti-Rheumatika |
| ANOVA | Analysis of Variance | NHYA | New York Heart Ass. |
| ATP | According-to-protocol (per protocol) | OA | Osteoarthritis |
| CRO | Clinical Research Organisation | OARSI | Osteoarthritis Research International |
| DGOU | Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchir. | PDGF | platelet derived growth factor |
| EMEA | European Medicines Agency | PRP | Platlet-Rich Plasma |
| EULAR | European League against Rheumatism | PPP | Platelet-Poor Plasma |
| EZM | Extrazellulärmatrix | RCT | Randomised Controlled Trial |
| FDA | Food and Drug Administration | rh | rekombinant (hergestellt) |
| FGF | fibroblast growth factor | SD | Standard Deviation (Standardabweichung) |
| GBE | Gesundheitsberichts-erstattung des Bundes | SE | Standard Error (Standardfehler) |
| GCP | Good Clinical Practice | SF-8 | (medical outcomes study) short form 8 |
| GPA | Global Patient Assessment | SUE | Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis |
| ICRS | International Cartilage Repair Society | SUSAR | Suspected unexpected serious adverse reaction |
| HA | Hyaluronsäure | TGF-β | transforming growth factor beta |
| HGF | hepatocyte growth factor | TNF-α | Tumornekrosefaktor-alpha |
| IGF-1 | insulin-like growth factor-1 | UE | Unerwünschtes Ereignis |
| IL-1 | Interleukin-1 | VAS | Visuelle Analogskala (0-100mm) |
| IL-1Ra | Interleukin-1-Rezeptorantagonist | WOMAC | Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index |
| ITT | Intention-to-treat | | |
| NaCl | Natriumchlorid, isotone Kochsalzlösung | | |

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1 | EINLEITUNG | 1 |
| 1.1 | Aktueller Kenntnisstand zur Osteoarthritis | 1 |
| 1.1.1 | Definition – Terminologie | 1 |
| 1.1.2 | Ursachen und Pathogenese – Ätiologie | 1 |
| 1.1.3 | Pathophysiologie | 2 |
| 1.1.4 | Die Rolle der Zytokine bei Knorpeldefekten und in der Knorpeltherapie | 3 |
| 1.1.5 | Verlauf und Symptomatik | 8 |
| 1.1.6 | Diagnostik..... | 9 |
| 1.1.7 | Epidemiologie..... | 10 |
| 1.1.8 | Direkte und indirekte Kosten..... | 11 |
| 1.2 | Therapie der Osteoarthritis | 12 |
| 1.2.1 | Konservative Therapie..... | 12 |
| 1.2.2 | Intraartikuläre Injektionstherapie bei OA..... | 14 |
| 1.2.3 | Biotechnologische und regenerative Therapien | 20 |
| 1.2.4 | Leitlinien und Therapieempfehlungen | 27 |
| 2 | ZIELSETZUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT..... | 28 |
| 3 | MATERIAL UND METHODEN..... | 29 |
| 3.1 | Autologes, konditioniertes Serum (ACS)..... | 29 |
| 3.1.1 | Klinische Erfahrung in der Behandlung der OA | 35 |
| 3.2 | Messinstrumente für klinische Studien der Osteoarthritis (OA) | 36 |
| 3.2.1 | WOMAC-Arthrose-Index..... | 36 |
| 3.2.2 | Visuelle Analogskala (VAS) | 37 |
| 3.2.3 | GPA - Global Patient Assessment (GPA) | 37 |
| 3.2.4 | SF-8 | 37 |
| 3.3 | Klinische Studie..... | 39 |
| 3.3.1 | Studiendesign RCT..... | 39 |
| 3.3.2 | Probandenkollektiv | 39 |
| 3.3.3 | Radiologische Testverfahren | 40 |
| 3.3.4 | Zeitlicher Verlauf eines Probanden | 40 |
| 3.3.5 | Verblindung | 43 |
| 3.3.6 | Randomisierung:..... | 43 |
| 3.3.7 | Treatment - Behandlungen | 43 |
| 3.3.8 | Begleittherapien / Rescue-Medikation | 44 |
| 3.3.9 | Studienabbruch-Kriterien | 45 |
| 3.3.10 | Studienpopulationen | 45 |
| 3.3.11 | Hauptzielparameter - <i>Primary Endpoints</i> | 46 |

| | | |
|----------|----------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3.3.12 | Nebenzielparameter – <i>Secondary Endpoints</i> | 46 |
| 3.3.13 | Fallzahlabeschätzung / Poweranalyse | 47 |
| 3.3.14 | Statistische Verfahren..... | 47 |
| 4 | ERGEBNISSE | 48 |
| 4.1 | Klinische Studie..... | 48 |
| 4.1.1 | Ethische und rechtliche Aspekte | 48 |
| 4.1.2 | Durchführung | 48 |
| 4.1.3 | Studienabbrecher – <i>Drop-outs</i> | 51 |
| 4.1.4 | Randomisierung..... | 51 |
| 4.1.5 | Qualitätssicherung | 52 |
| 4.1.6 | Datenmanagement | 53 |
| 4.1.7 | Studienauswertung und Abschlussbericht | 53 |
| 4.2 | Ergebnisse der Wirksamkeitsparameter | 55 |
| 4.3 | Ergebnisse der RCT (6 Monate)..... | 55 |
| 4.3.1 | Demographische Basisdaten..... | 55 |
| 4.3.2 | Basisdaten der Zielparame-ter | 57 |
| 4.3.3 | Analyse der Wirksamkeitsparameter..... | 57 |
| 4.3.4 | Analyse von Sicherheit und Verträglichkeit..... | 70 |
| 4.3.5 | Ergebnisse der ATP-Population (<i>According-To-Protocol - ATP</i>):..... | 74 |
| 4.4 | Zweijahres – Nachuntersuchungsergebnisse | 79 |
| 5 | ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION | 86 |
| 5.1 | Allgemeine Diskussion..... | 86 |
| 5.2 | Diskussion der Methodik – Autologes, konditioniertes Serum (ACS) | 88 |
| 5.3 | Spezielle Methodenkritik..... | 91 |
| 5.3.1 | Stärken der Studie..... | 91 |
| 5.3.2 | Schwächen der Studie..... | 92 |
| 5.4 | Zusammenfassung und Diskussion der Untersuchungsergebnisse..... | 94 |
| 5.5 | Einordnung in die aktuelle Studienlage..... | 95 |
| 5.5.1 | HA- und NaCl- (Placebo-) Studien | 95 |
| 5.5.2 | ACS - (OA-) Studien | 96 |
| 5.5.3 | Vergleich mit PRP-Studien | 99 |
| 5.6 | Ausblick „Molekulare Orthopädie“ | 102 |
| 5.7 | Schlussfolgerung und praktische Relevanz | 104 |
| 6 | LITERATURVERZEICHNIS | 105 |
| 7 | ANHANG..... | 122 |

1 Einleitung

1.1 Aktueller Kenntnisstand zur Osteoarthritis

1.1.1 Definition – Terminologie

Die schmerzhafte Gelenkdegeneration ist schon in Frühstadien unmittelbar an Entzündungsprozesse gekoppelt. Im Folgenden wird daher der Begriff Osteoarthritis (OA) synonym zum klassischen Begriff der Arthrose verwendet¹. Festzustellen ist auch, dass die Osteoarthritis zunächst einmal „nur ein Begriff zur Beschreibung einer morphologischen Veränderung und nicht eines Leidens ist“².

1.1.2 Ursachen und Pathogenese – Ätiologie

OA spezifische Gelenkveränderungen können je nach Ursache prinzipiell in die primäre (idiopathische) und die sekundäre Form unterteilt werden³. Primäre (idiopathische) OA, die häufigste Form, hat keine klar identifizierbaren Ursachen, die sekundäre OA kann verschiedene Ursachen haben: metabolische Veränderungen (Hämophilie, Pseudogicht, Oochondrose, Hämochromatose, Rachitis), endokrinologische Störungen (Akromegalie, Hyperparathyreoidismus, Hyperurikämie), entzündliche Veränderungen (u.a. postinfektiöse Arthritis, Infektionen, Ankylosierende Spondylitis), und neurologische Störungen⁴. Weiterhin gelten als allgemein anerkannte Risikofaktoren: Alter, Geschlecht, Übergewicht, sog. „präarthrotische Deformitäten“ (angeborene sowie erworbene Gelenkfehlstellungen, Achsabweichungen oder posttraumatische Gelenkinkongruenzen)^{5,6}, frühere Gelenkeingriffe, Verletzungen der Gelenke und individuelle Gelenküberlastung durch Beruf oder Sport⁷. Genetische Formen der OA sind selten⁸, die Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung bei chronischen Schmerzsyndromen wird derzeit näher untersucht⁹ (siehe Anhang: Moser C et al. *Genetische Basis von Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung bei chronischen Schmerzsyndromen und orthopädisch degenerativen Erkrankungen*. 56. Jahrestagung der Vereinigung süddeutscher Orthopäden e.V., Kurzreferate der Vorträge VSO 2008, Baden-Baden, 01.-04.05.2008 P41.).

Bis heute sind die genauen Ursachen und Entstehungsmechanismen der OA, trotz aller wissenschaftlichen Fortschritte, nicht vollständig geklärt. Die OA wird begleitet von verschiedenen mechanischen und biologischen Funktionsstörungen innerhalb des Gelenks, wobei die Zerstörung des hyalinen Knorpels das zentrale pathologische Merkmal darstellt¹⁰. Ein Missverhältnis zwischen Belastung und Belastbarkeit führt zur verminderten Produktion von Proteoglykanen und Kollagen, meist einhergehend mit der vermehrten Aktivität Knorpel-abbauender Enzyme¹⁰. Es kommt dadurch zunächst zu einem Matrixverlust der Knorpeloberfläche. Mit fortschreitender Degeneration können Zustände bis zum totalen Knorpelverlust („Knochenglatze“) auftreten. Die OA ist ein komplizierter Prozess, der verschiedene interagierende Netzwerke und Gewebesysteme betrifft, inklusive Knorpel, Synovialflüssigkeit, periartikulärer Muskulatur, subchondralem Knochen und der Bänder¹¹. Man vermutet, dass die Entstehung der OA ein multifaktorielles Geschehen ist, wobei noch unklar ist, ob die Krankheit im Knorpel, im subchondralen Knochen oder auch in anderen Gelenkanteilen beginnt^{11,12}.

1.1.3 Pathophysiologie

Die Erforschung der OA liefert verschiedene Erklärungsansätze, die sich in ihrer Gewichtung und Bedeutung in Laufe der letzten Jahrzehnte verändert haben. Der Gelenkknorpel ist ständig intermittierender mechanischer Kompression ausgesetzt, die unter physiologischen Bedingungen für den Erhalt des Knorpelgewebes sogar erforderlich ist¹³. Mechanische Überbeanspruchungen gelten als Hauptursachen bei der Induktion und Progredienz einer Knorpelschädigung¹⁴. Die OA wurde daher sehr lange als sog. „wear and tear“, als traditionelle Verschleißerkrankung, verstanden, bei der normaler Knorpel abnormalem wiederholtem Stress ausgesetzt ist, oder aber bei der Chondrodysplasie, abnormaler Knorpel normalem wiederholtem Stress¹⁵. Unklar ist jedoch die Frage, ob die Gelenkknorpeldestruktion primär durch eine mechanische Überbeanspruchung induziert wird oder ob zunächst andere Parameter das Gewebe vorschädigen müssen, damit nachfolgend der Gelenkknorpel den physiologischen Belastungen nicht mehr standhalten kann. Wahrscheinlich kommen beide Varianten unabhängig voneinander parallel vor¹⁶.

Seit den letzten Jahren konzentriert sich der wissenschaftliche Fokus zunehmend auf die biochemischen und molekularbiologischen Prozesse im osteoarthritischen Gelenk. Neben biomechanischen Störungen spielt die Aktivierung vielfältiger Kaskaden biologischer Faktoren, inklusive Zytokin-Netzwerken, eine wichtige Rolle (siehe unten). Obwohl die Osteoarthritis primär als nicht-entzündliche Gelenkerkrankung verstanden wurde, zeigen diese Studien, dass entzündliche Prozesse in den Chondrozyten und der Synovialmembran als Reaktion auf mechanische Belastungen an der Entstehung und am Fortschreiten der Erkrankung maßgeblich beteiligt sind¹⁷.

1.1.4 Die Rolle der Zytokine bei Knorpeldefekten und in der Knorpeltherapie

Über die Rolle der Zytokine und Wachstumsfaktoren bei Knorpeldefekten und in der Knorpeltherapie hat der Autor dieser Dissertation in Zusammenhang mit diesem Projekt bereits Übersichtsarbeiten publiziert^{*18,19}. An dieser Stelle der Arbeit erfolgt daher der Verweis auf die Originalpublikationen im Anhang und eine - für das Verständnis wichtige - Zusammenfassung und Aktualisierung der Grundlagen:

Zytokine

Zytokine sind eine heterogene Gruppe löslicher oder zellgebundener Proteine, die eine wesentliche Rolle in der Vermittlung von Zell-Zell-Interaktionen spielen^{17,20,21}. Zytokine bilden ein lokales Netzwerk synergistischer, antagonistischer und inhibitorischer Aktivitäten (*Tabelle 1*).

Zytokine haben in der Regel eine kurze Halbwertszeit und ihre Produktion wird im Umfeld einer Entzündung kurzfristig stimuliert oder supprimiert²². Hinsichtlich der Regulation der Chondrozytenfunktion klassifiziert man Zytokine, die an den Knorpelabbauprozessen beteiligt sind als katabole Zytokine; anti-katabole oder inhibitorische Zytokine, welche die Aktivität der katabolen Zytokine unterdrücken bzw. antagonisieren und anabole Zytokine, die als Wachstumsfaktoren den Knorpelstoffwechsel anregen. Zusätzlich wirken einige Zytokine modulierend in diesem komplexen Netzwerk²¹.

Zytokine und Wachstumsfaktoren werden von den unterschiedlichsten Zellpopulationen sezerniert. Sie wirken autokrin, parakrin oder endokrin, binden an spezifische Rezeptoren auf den Zielzellen²³. Zytokine können über verschiedene Signaltransduktionswege (u.a. MAP-Kinase, NF- κ B, *Abbildung 1*) die Proteinbiosynthese beeinflussen und dadurch aktivierend oder inhibierend auf die Synthese und Sekretion bestimmter proteolytischer Enzyme und dadurch auf die kartilaginäre Homöostase einwirken. Die Auslöser für die Zytokininduktion sowie die genaue Regulation auch durch positive bzw. negative Feedback-Mechanismen ist im Einzelnen jedoch noch nicht vollständig geklärt²³.

Tabelle 1. Funktionelle Einteilung der Zytokine

| Familie | Mitglieder |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Hämatopoese | SCF; IL-3; TPO; EPO; GM-CSF; G-CSF; M-CSF |
| Wachstum und Differenzierung | PDGF; EGF; FGF; IGF; TGF- β ; VEGF; BMP |
| Immunregulation | TGF- β ; IFN γ ; IL-2,4,5,7,9-18 |
| Entzündungsvermittlung | IL-1 α ; IL-1 β ; TNF- α ; LT; IL-6; LIF; IL-17 |
| Entzündungshemmung | IL-1Ra; IL-4; IL-10; IL-13 |
| Chemotaxis | IL-8; MIP-1 α , MIP-1 β ; MCP-1, RANTES |

Legende Tab.1: BMP = Bone morphogenic protein; EGF = epidermal growth factor; EPO = Erythropoetin; FGF = fibroblast growth factor; G-CSF = granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF = granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IFN = Interferon; IGF = insulin-like growth factor; IL = Interleukin; IL-1Ra = Interleukin-1 Rezeptorantagonist; LIF = leukaemia inhibitory factor; LT = Lymphotoxin; MCP = monocyte chemotactic protein; M-GSF = macrophage colony stimulating factor; MIP = macrophage inflammatory protein; PDGF = platelet derived growth factor; RANTES = regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted; SCF = stem cell factor; TGF = transforming growth factor; TNF = Tumornekrosefaktor; TPO = Thrombopoetin; VEGF = vascular endothelial growth factor. Tabelle adaptiert von ²⁴ modifiziert nach ^{18,25}.

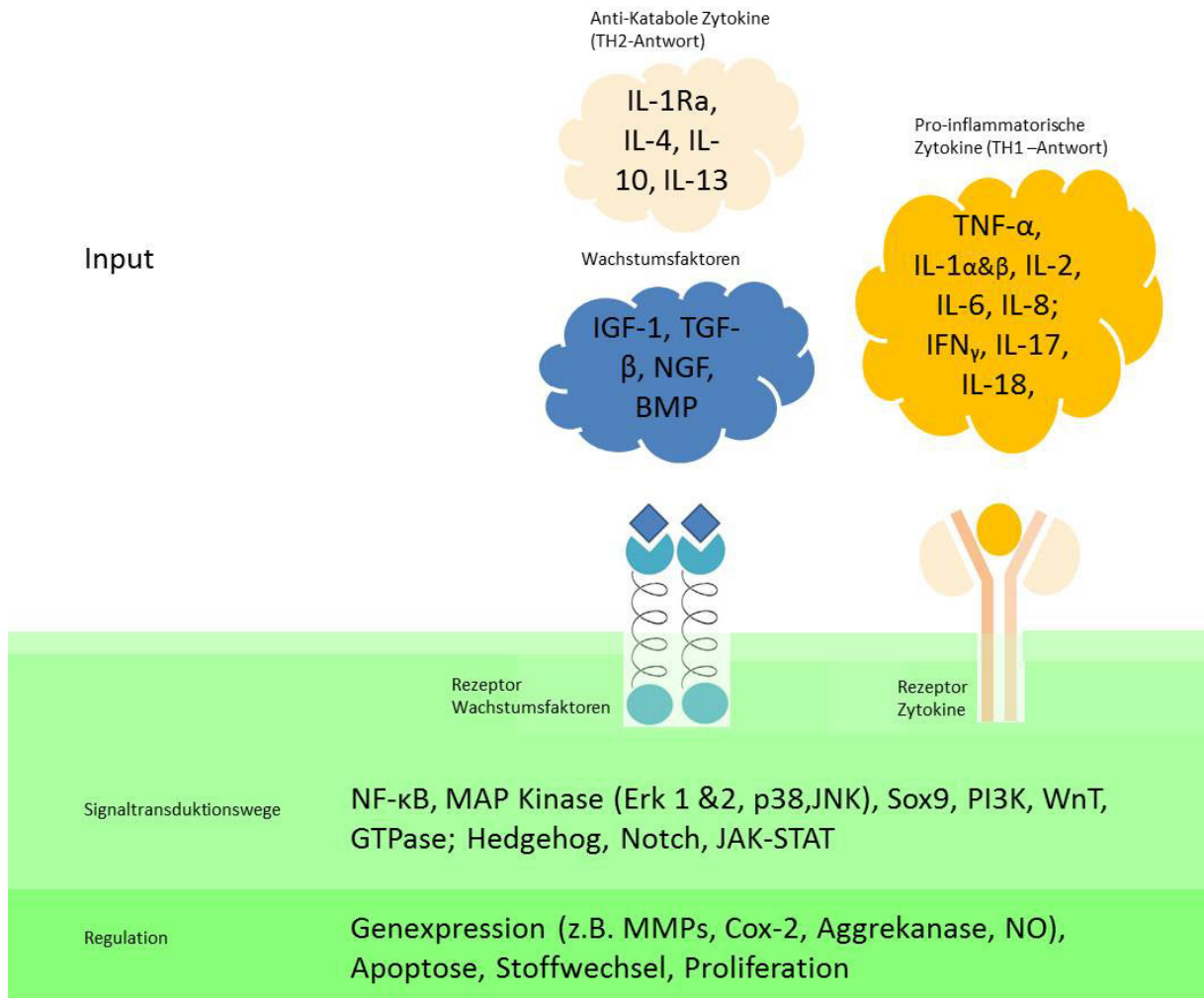
Die Homöostase des Knorpels

Einflussfaktoren auf die Homöostase im Gelenk zeigt *Abbildung 1*. Unter physiologischen Bedingungen herrscht im Gelenk ein Gleichgewicht zwischen anabolen und katabolen Stoffwechselprozessen²⁶. Bei degenerativen Gelenkerkrankungen ist dieses Verhältnis zugunsten der destruktiven Vorgänge verschoben. Schon in Frühstadien der OA wurden eine Synovitis mit Infiltration aktivierter B-Zellen und T-Lymphozyten nachgewiesen. Diese entzündlichen Begleitreaktionen werden durch direkte biomechanische Reize oder indirekt als Reaktion auf Knorpelabriebprodukte ausgelöst. Sie beschleunigen den Verlauf der Erkrankung. Die Zusammensetzung der Extrazellulärmatrix (EZM) ändert sich, Reparationsmechanismen laufen an und Chondrozyten weisen Dedifferenzierungsmerkmale auf²¹. In diesem Zusammenhang fällt in späteren Stadien auch eine veränderte Empfindlichkeit von OA-Chondrozyten bspw. gegenüber IL-1 und auch Wachstumsfaktoren (z.B. IGF-1) auf²⁷.

Bei den Interaktionen zwischen Chondrozyten und Synoviozyten spielen die pro-inflammatorischen Zytokine Interleukin-1 β (IL-1 β) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) eine zentrale Rolle^{21,28-31}. Gesteigerte IL-1 und TNF- α Synthese führt zu verstärkter Produktion Knorpel-schädigender Matrixmetalloproteinasen (MMPs), wie Kollagenasen, Stromelysin (MMP-3) und Aggrecanase³², sowie zu einem Anstieg von Prostaglandinen (PGE₂), Stickstoffmonoxid (NO) und weiteren katabolen Enzymen²². Nebenprodukte der Entzündungsprozesse wie NO, aber

auch Cyclooxygenase-2 (COX-2), Fibronectin (FN) und Phospholipase A₂ werden von den Knorpelzellen bei der Destruktion zunehmend produziert und stimulieren dadurch rückkoppelnd ebenfalls die Ausschüttung von IL-1 β , TNF- α sowie weiterer kataboler Zytokine (*Abbildung 2*).

Abbildung 1. Kaskade und Einflüsse der Zytokine und Wachstumsfaktoren auf die Homöostase im Gelenk



Output

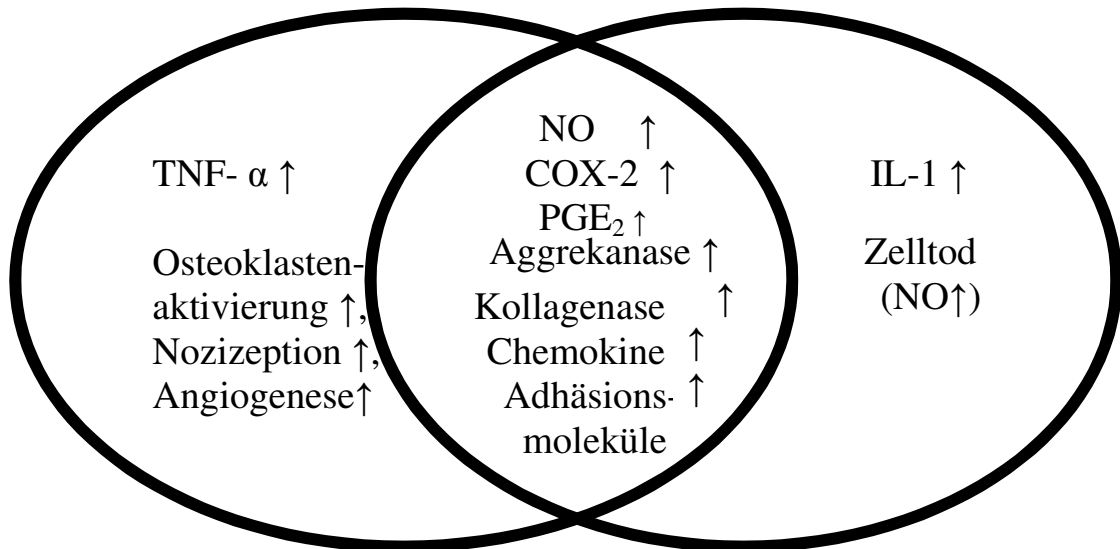
Kontrolle der Homöostase im Gelenk

Legende Abb.1: IL=Interleukin; TNF- α =Tumornekrosefaktor-alpha; IFN=Interferon; IGF=insulin-like growth factor; TGF=transforming growth factor; NGF=nerve growth factor; BMP=bone morphogenic protein; MAP=mitogen-activated protein Kinase; ERK=extracellular signal-related kinase (Isoformen ERK-1 und ERK-2); p38=mitogenaktivierte Proteinkinase 38, JNK=c-Jun-N-terminalen Kinasen; SOX-9=SRY (sex determining region Y)-box 9; PI3K=Phosphoinositid-3-Kinasen; Wnt-Signalweg („Wnt“ setzt sich zusammen aus Wg für Wingless und Int-1); GTPase=Guaninnucleotid-bindende Proteinase; Hedgehog (Hh, ist nach seinem Liganden benannt), Notch (nach seinem Rezeptor benannt); JAK=Januskinase; STAT=Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT-Proteine). Abb.: Eigenes Bild modifiziert nach³³.

Abbildung 2. Effekte von IL-1Ra und TNF- α

Effekte IL-1

Effekte TNF- α



Legende Abb. 2: Die pro- inflammatorischen Effekte von IL-1 und TNF- α ergänzen und überlappen sich. IL-1 =Interleukin-1; TNF- α =Tumornekrosefaktor-alpha; COX-2=Cyclooxygenase Typ-2; PGE₂=Prostaglandin E₂; NO=Stickstoffmonoxid. Abb.: Eigenes Bild modifiziert nach¹⁸.

Anabole Zytokine – Wachstumsfaktoren

Wachstumsfaktoren sind eine heterogene Gruppe von Polypeptiden, welche die Stoffwechsel- und Proliferationseigenschaften von Chondrozyten vielfältig beeinflussen können^{34,35} (Tabelle 2). Durch Bindung an spezifische Membranrezeptoren an der Zelloberfläche können sie zellspezifischen Aktivitäten (u.a. Glukosetransport, Ionenströme, DNA-, RNA- und Proteinsynthese sowie Zellteilung) wirksam verändern (vgl. auch³⁶).

Wenngleich es noch Vieles zu entdecken gibt, so kennt man bereits heute manche Faktoren, wie den insulin-like growth factor-1 (IGF-1, Somatomedin C) oder den transforming growth factor - beta (TGF- β), welche unter bestimmten Umständen die Synthese von Knorpelmatrix anregen können. Schneider³⁶ sowie Fortier³⁵ geben diesbezüglich zu Bedenken, dass die Wirkungsweise der Wachstumsfaktoren auf den Knorpelstoffwechsel und insbesondere die Wechselwirkung der einzelnen Wachstumsfaktoren untereinander noch unzureichend untersucht und verstanden ist. Details zu therapeutischen Einsatzmöglichkeiten und Studienergebnisse folgen in den späteren Kapiteln.

Tabelle 2. Knorpelzellwirksame Wachstumsfaktoren

| Faktor | Abk. | AS | Chromosom | MG (Da) | Rezeptor | Wirkung |
|--------------------------------|---------------|-----------|------------------|----------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Epidermal growth factor | EGF | 53 | 2 | 6000 | EGF | stimuliert Re-epithelialisierung, Gefäßneubildung und Kollagenaseaktivität |
| Transforming growth factor | TGF- α | 50 | 2 | 5600 | EGF | stimuliert mesenchymale, epitheliale und endotheliale Zellen |
| | TGF- β | 112 | 19 | 25000 | TGF- β | stimuliert die Kollagensynthese; lockt Fibroblasten an und fördert deren Proliferation; fördert die Sekretion von FGF und PDGF durch Monozyten |
| Bone morphogenetic protein | BMP 2,4,7 | var. | 14, 20 | var. | TGF | unterstützt den Knorpelaufbau, fördert die Knochenbildung = Osteoinduktiv, Verbesserung der Frakturheilung |
| Insulin-like growth factor | IGF-1 basisch | 70 | 12 | 7649 | IGF (Typ 1) | fördert Knorpelaufbau; antagonisiert katabole Effekte von IL-1 β |
| | IGF-2 sauer | 67 | 11 | 7471 | IGF (Typ (1+2)) | |
| Platelet-derived growth factor | PDGF-a- Kette | | 7 | 30000 | PDGF | Stimulation von Kollagensynthese, Gefäßneubildung und Fibroblasten-Teilung; Makrophagen- und Neutrophilen-Aktivierung; aktiviert TGF- β ; lockt Stammzellen an |
| | b- Kette | | 22 | 30000 | PDGF | |
| Fibroblast growth factor | FGF sauer | | 5 | 14000-18000 | 4 FGF-Rezeptortypen | stimuliert Gefäßbildung und Kollagensynthese, Wundkontraktion, Matrixsynthese, Epithelialisierung |
| | FGF basisch | | 4 | 14000-18000 | 4 FGF-Rezeptortypen | |

Legende Tab. 2: Charakteristika einiger Wachstumsfaktoren. Die anabolen Wirkungen tragen entscheidend zur Aufrechterhaltung der kartilaginären Homöostase bei und können ggfs. therapeutisch genutzt werden. AS=Aminosäuren; MG=Molekulargewicht in Dalton (Da) var=variable Molekulargröße der verschiedenen BMP.

1.1.5 Verlauf und Symptomatik

Zeichen der Osteoarthritis findet man auf zahlreichen Ebenen: Molekular zeigt sich ein Verlust an Proteoglykanen in der Extrazellulärmatrix (EZM), supramolekular erfährt das Kollagenetzwerk einen erheblichen Schaden, mikroskopisch findet sich eine Fibrillation der Gelenkoberfläche, und makroskopisch steht die Destruktion des Knorpels im Vordergrund¹¹.

Schmerzzustände, die Knorpelveränderungen hervorrufen, finden sich in verschiedenen Lebensaltern: aufgrund degenerativer Veränderungen bei älteren Menschen, gehäuft bei Jugendlichen, aber auch bei Menschen, die im mittleren Lebensalter wieder sportlich aktiv werden. Mit steigendem Lebensalter können häufiger - radiologisch detektierbare - OA-spezifische Veränderungen in nahezu allen Gelenken des Körpers beobachtet werden³⁷. Das Krankheitsbild variiert in Abhängigkeit der betroffenen Gelenke³⁸. Prinzipiell können alle Gelenke des Körpers betroffen sein. Häufig tritt die OA an den Knie- und Hüftgelenken, also den Last-tragenden Gelenken der unteren Extremitäten, sowie an den Händen oder der Wirbelsäule auf.

Die Gonarthrose (OA des Kniegelenks) ist ein Sammelbegriff für die Degeneration sämtlicher Teilgelenke des Knies (lateral femoro-tibial, medial femoro-tibial und femoro-patellar), die unabhängig von der Ätiologie des Prozesses zunächst zu einer fokalen und schließlich generalisierten Zerstörung des Gelenkknorpels (Pangonarthrose) führen können.

Die OA weist einen langsamen aber stetig fortschreitenden Verlauf mit entzündlichen Episoden auf^{1,39}. Klinisch lassen sich die latente, die aktivierte und die dekompenzierte OA unterscheiden³⁹. Die OA entwickelt sich meist über Jahre oder Jahrzehnte und bleibt zunächst häufig völlig asymptomatisch (latentes Stadium). Eine Ursache hierfür ist die Tatsache, dass der Knorpel selbst keine Schmerzrezeptoren besitzt und so der schleichende Prozess der OA zunächst beschwerdefrei verläuft^{38,39}.

Wenn die OA symptomatisch wird, ist das klinische Leitsymptom der Schmerz, welcher zunächst als Belastungs- und Anlaufschmerz, später auch als Dauer- oder Ruheschmerz sogar nachts auftritt. Die OA ist klinisch charakterisiert durch einen gelegentlich auftretenden Gelenkerguss sowie lokale Entzündungsprozesse unterschiedlicher Ausmaße, die sich jedoch nicht systemisch manifestieren⁴⁰. Die laborchemischen Parameter sind meist unspezifisch. Hinzu kommt häufig eine zunehmende Bewegungseinschränkung des betroffenen Gelenkes, welche teils auf den Schmerz, teils auf degenerative Umbauprozesse des arthrotischen Gelenkes (sekundäre Knochenveränderungen, Osteophyten) zurückgeführt werden können³⁹.

Der chronische Prozess der OA betrifft alle Strukturen der Gelenke: den Gelenkknorpel, die Menisci, den subchondralen Knochen und die Synovialmembran, genauso wie die kapsulären und ligamentären Strukturen und sogar die umgebene Muskulatur³⁸. Chronische OA führt schließlich zum Verlust der Funktion, primär durch auftretende Schmerzen und sekundär durch die

Entwicklung von, zum Teil massiven, Kontrakturen. Sowohl der Mobilitätsverlust durch die betroffenen Gelenke als auch der häufig schmerzhaft, degenerative Prozess reduzieren nicht nur die Lebensqualität, die Arbeits- und Berufsfähigkeit, sondern ebenso die Möglichkeiten der unabhängigen Lebensführung³⁹.

1.1.6 Diagnostik

Die einzelnen diagnostischen Maßnahmen lassen für sich allein keinen gesicherten Nachweis oder einen Ausschluss der OA zu³⁹. Daher wird eine Kombination von Anamnese, klinischer und grob-neurologischer Untersuchung und bildgebender Verfahren eingesetzt, die ggfs. um eine (diagnostische) Arthroskopie und Laboruntersuchungen ergänzt wird³.

Bildgebende Verfahren dienen neben der Primärdiagnostik der Feststellung des Schweregrades und der Beurteilung des Krankheitsverlaufes. Der Goldstandard ist dabei die Röntgenuntersuchung³⁹. Die typischen radiologischen Zeichen einer OA wurden bereits 1957 von Kellgren und Lawrence beschrieben (K/L Skala)⁴¹. Die ursprüngliche Einteilung erfolgte anhand von Röntgenaufnahmen ohne Belastung, jedoch stellt heutzutage die Belastungsaufnahme den klinischen Standard dar. Kriterien bei der Auswertung sind u.a. das Vorhandensein bzw. das Ausmaß von Osteophyten, Sklerosezonen und Zysten sowie das Ausmaß eventuell vorhandener Gelenkspalt-Verschmälerungen (*Tabelle 3*).

Tabelle 3. Stadieneinteilung nach Kellgren und Lawrence⁴¹ am Beispiel der OA des Kniegelenkes (Gonarthrose)

| Grad | Beurteilung | Befund |
|------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0 | normal | keine radiologischen Zeichen der OA, ohne Befund |
| 1 | initiale OA | kleine Osteophyten an der Eminentia, unklare Relevanz |
| 2 | mäßige OA | mäßige Gelenkspaltverschmälerung, mäßige subchondrale Sklerosierung |
| 3 | mittel- bis höhergradige OA | Gelenkspaltverschmälerung >50%, Entrundung des Femurcondylus, ausgedehnte subchondrale Sklerosierung, ausgeprägte Osteophyten |
| 4 | schwere OA | Gelenkdestruktion, Gelenkspalt komplett aufgehoben, Geröllzysten im Tibiakopf und Femurcondylus, Subluxationsstellung |

Zusätzliche bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT) zur Darstellung des hyalinen Knorpels (u.a. Spezialuntersuchung unter Kontrastmitteleinsatz: *delayed Gadolinium Enhanced MRI of Cartilage [dGEMRIC]*), Computertomographie (CT), Szintigraphie (^{99m}Tc) oder die Sonographie werden meist nur bei speziellen Fragestellungen⁴² eingesetzt oder, wenn die

Ursachen der Gelenkbeschwerden weiterhin unklar sind bzw. eine Besserung bei eingeleiteter Therapie ausbleibt.

1.1.7 Epidemiologie

Die OA ist weltweit die häufigste degenerative Gelenkerkrankung^{43,44}, die wichtigste Ursache von Beeinträchtigungen des Bewegungsapparates und in diesem Zusammenhang eine bedeutende volkswirtschaftliche Belastung im Gesundheitssystem⁴⁵.

Laut Angaben des Statistischen Bundesamtes (Gesundheitsberichterstattung des Bundes [GBE Bund], Heft 54 Arthrose, Juni 2013, herausgegeben vom Robert Koch Institut)³⁹ wiesen die ermittelten Prävalenzen und Inzidenzen je nach angewandter Falldefinition (radiologisch, klinisch oder Selbstangabe), Fallerfassung (Nachweisbarkeit von früheren Krankheitsphasen) und Fallabgrenzung (Grad der differential-diagnostischen Genauigkeit) zum Teil deutliche Unterschiede auf^{39,46}. Eine Ursache für die genannten Abweichungen sei die schlechte Korrelation von klinischen und radiologischen Befunden. Mit den entsprechenden Literaturbelegen beschreibt die GBE³⁹, dass charakteristische OA-Zeichen in der Bildgebung bereits sichtbar sein können, ohne dass Beschwerden auftreten und ebenso OA-bedingte Beschwerden auch ohne radiologische Nachweise vorhanden sein können. Ergänzt sei an dieser Stelle, dass nur ~15% der Patienten mit dem radiologischen Nachweis einer Gonarthrose beispielsweise über Knieschmerzen klagen⁴⁷. Außerdem gibt die GBE³⁹ in diesem Zusammenhang zu beachten, dass „die Erkrankung schubweise verläuft und sich aktive (schmerzhafte) Phasen mit latenten (z.T. schmerzfreien) Phasen abwechseln“.

Für Deutschland lägen laut GBE Bund (2013) bisher keine genauen repräsentativen Daten zur OA-Inzidenz und nur wenige Informationen zur Prävalenz vor³⁹. In einer repräsentativen Befragung des Robert-Koch-Institutes zwischen 2003 und 2010 nach dem „Vorliegen einer jemals ärztlich diagnostizierten Arthrose-Erkrankung bzw. einer degenerativen Gelenkerkrankung“ stieg die Arthroseprävalenz (Lebenszeitprävalenz) bei Frauen (2003: 22,6%; 2010 27,1%) und bei Männern (2003: 15,5%; 2010 17,9%) im Zeitverlauf^{39,48}. Den größten Anteil machte in dieser Studie, wie auch in allen weiteren, die OA des Kniegelenkes (Gonarthrose) aus.

OA-Patientinnen und -Patienten gehören gemäß einer weiteren, älteren GBE des Bundes von 2006 zu den häufigsten Klienten des Gesundheitssystems⁴⁹; in der stationären wie auch der ambulanten Versorgung. Nach Daten des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung von 2011(vgl.³⁹) zählen sowohl die Kniegelenk- als auch die Hüftgelenkarthrose zu den dreizehn häufigsten Einzeldiagnosen in orthopädischen Praxen. Genauer ausgeführt wird hier, dass „in 13,5% aller Behandlungsfälle orthopädischer Praxen [...] eine Kniegelenkarthrose (14,3% der Frauen; 12,1% der Männer) und in 7,8% der Fälle eine Hüftgelenkarthrose (8,2% der Frauen; 7,3% der Männer) festgestellt [wurde]“. Auch Allgemeinmediziner und praktische Ärzte, Chirurgen sowie

hausärztliche Internisten würden demnach häufig wegen OA-Beschwerden aufgesucht (Anteil an allen Behandlungsfällen = 6%; 6,9% bei Frauen, 5% bei Männern)^{39,48}.

Zur Krankenhausbehandlung käme es laut GBE bei einer OA zwar deutlich seltener, nämlich vor allem dann, wenn eine Endoprothese implantiert werden soll, dennoch gehörten sowohl die Hüft- als auch die Kniegelenksarthrose zu den 20 (Stand 2013³⁹) bzw. 30 (Stand 2006⁴⁹) häufigsten Einzeldiagnosen bei stationären Aufenthalten. Im Jahr 2010 seien gemäß der Daten der Krankenhaus-Diagnosestatistik des statistischen Bundesamtes 418.350 Fälle mit der Hauptdiagnose OA (ICD-10: M15-M19) stationär behandelt worden; hier waren das 28,4 % mehr als im Jahr 2000^{39,50,51}. Dreiundsechzig Prozent der Probanden waren Frauen. Die Rate der stationären Behandlungsfälle stieg in den Datensammlungen der GBE bei Männern und Frauen mit zunehmendem Alter deutlich an und war in den alten Bundesländern höher als in den neuen Bundesländern.

1.1.8 Direkte und indirekte Kosten

Auch hierzu nennt das Statistische Bundesamt^{39,49} in der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes von 2006 und 2013 Zahlen und rechnet vor, dass entsprechend der hohen Inanspruchnahme der ambulanten und stationären Versorgung die OA hohe Behandlungskosten verursache. Nach Berechnungen würden für die Behandlung von Arthrosen (ICD-10: M15–M19) im Jahr 2002 gut 7 Milliarden Euro und 2008 bereits 7,62 Milliarden Euro aufgewendet (Steigerung in 6 Jahren um ca. 7%). Das wären fast 30% der direkten Kosten, die durch die Gruppe der Muskel- und Skeletterkrankungen insgesamt verursacht werden. Etwa 4,3 Milliarden Euro entfielen dabei auf den stationären und teilstationären Bereich, ~2,5 Milliarden Euro auf Leistungen in ambulanten Einrichtungen (vgl. auch⁵²). Hinzu käme auch, dass degenerative Gelenkerkrankungen einen erheblichen Anteil aller Arbeitsunfähigkeitstage, Frühberentungen und Rehabilitationsmaßnahmen bedingten und dadurch auch volkswirtschaftlich zu den bedeutenden chronischen Krankheiten gehörten (vgl. auch⁵³).

In Anbetracht der demographischen Gesellschaftsentwicklung und der Veränderung der Altersstruktur der Bevölkerung muss damit gerechnet werden, dass die OA auch in Zukunft immer mehr an Bedeutung gewinnen wird. Im Jahre 2020 wird sich die Anzahl der Menschen, die älter sind als 50 Jahre, im Vergleich zu 1990 verdoppelt haben⁵⁴.

1.2 Therapie der Osteoarthritis

Die Osteoarthritis (OA) ist nicht heilbar und eine *restitutio ad integrum* ist bislang nicht möglich und daher nie beschrieben. Das Hauptziel einer adäquaten OA-Therapie ist es, degenerative Knorpelveränderungen möglichst lange zu vermeiden, zu verlangsamen oder aufzuhalten. In der Fachliteratur ist man sich einig, dass die Therapiemaßnahmen dabei individuell auf die Symptomatik, das Erkrankungsstadium, sowie spezielle Merkmale und Begleitumstände der Patientinnen und Patienten abgestimmt werden müssen^{3,38,39}. Die Prophylaxe gilt dabei als beste Therapie.

Es existieren derzeit mehrere Einteilungen der OA-Therapie. Der Vollständigkeit halber werden diese Einteilungen an dieser Stelle der Arbeit beschrieben. Vielfach ist jedoch die Daten- und Studienlage noch zu dürftig, um die Therapie nach Ihren reproduzierbar nachgewiesenen Effekten entsprechend einzuteilen. 1996 wurde von der GREES (Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science; Sektion OA), in Abhängigkeit von der Wirkung, eine Klassifizierung in „Symptom-modifizierende“ und „Struktur-modifizierende“ Pharmaka vorgenommen⁵⁵ (vgl. auch⁴⁰). Demnach umfassen Symptom-modifizierende Pharmaka alle bisher bekannten, in der Therapie der OA verwendeten, Medikamente wie reine Analgetika, klassische nicht-steroidale, nicht-selektive oder COX-2-selektive Antirheumatika (NSAR) und intraartikuläre Glukokortikoide. Als weitere Medikamente sind hier auch Glucosaminsulfat und Hyaluronsäure (s.u.) genannt, denen Symptom-modifizierende Wirkungen nachgewiesen werden könnten, denen aber möglicherweise darüber hinaus eine klinisch relevante Struktur-modifikation im Sinne einer Hemmung der OA-Progression nachgesagt würde^{40,55}.

Im Rahmen zahlreicher weiterer Therapieempfehlungen und Leitlinien wurde eine Klassifizierung in SYSADOA („*symptomatic slow acting drugs against osteoarthritis*“) und DMOAD („*disease modifying osteoarthritis drugs*“) vorgeschlagen^{40,42,56}. Mittlerweile wird zudem der Begriff der regenerativen Therapien⁵⁷ bzw. Molekularen Orthopädie⁵⁸ für Therapieverfahren wie die Genthherapie, die Therapie mit Knochenmarkstammzellen und Wachstumsfaktoren, die Therapie mit *Platelet-Rich Plasma* (PRP) und nicht zuletzt die Therapie mit autologem, konditioniertem Serum (ACS, s.u.) diskutiert. Insgesamt soll dieser Teil der Arbeit nicht dazu dienen, die jeweilige Therapieform einzeln aufzuschlüsseln oder auch zu bewerten. Vielmehr ist es das Ziel, einen allgemeinen Überblick über die verfügbaren Maßnahmen zu geben:

1.2.1 Konservative Therapie

Kausale Therapien in der Behandlung der OA existieren derzeit nicht. Wie u. a. Bach und Förster⁴⁰ beschreiben, ist „die konservative Behandlung auf eine Reduktion der Entzündung und die

Beseitigung des Schmerzes ausgerichtet“. Sie erfolgt rein symptomatisch, als Monotherapie oder als Kombination physikalischer, physiotherapeutischer, orthopädiotechnischer und medikamentöser Maßnahmen⁵⁹⁻⁶³.

Nicht-medikamentöse Therapie

Allgemeine Maßnahmen zur Therapie der OA beinhalten eine ausführliche Aufklärung über die Natur und den Verlauf der Erkrankung, eine Gewichtsreduktion bei Übergewicht (BMI > 25), regelmäßige physiologische Bewegung (z.B. durch sog. „*low impact*“-Sportarten) und eine ausgewogene Ernährung (vgl. hier und in diesem Absatz⁵⁹⁻⁶⁵). Über die Gewichtsreduktion lässt sich eine Entlastung tragender Strukturen erreichen, so dass weniger Spitzenbelastungen, gerade in ungünstigen Körperhaltungen, auftreten. Bewegungen ohne übermäßige Belastung (isometrisch) sind Maßnahmen um Chondrozyten zu aktivieren. Über Be- und Entlastungsmechanismen können Diffusionsvorgänge induziert werden, die für den Knorpel lebensnotwendig sind. Über durchblutungsfördernde Maßnahmen (Wärme) kann der Gelenkstoffwechsel verbessert werden. Eine feuchte und kalte Umgebung sollte vermieden werden, da viele Patienten im warmen, trockenen Klima ihre OA häufig besser tolerieren können.

Unter **physikalischen Therapiemaßnahmen** werden gezielte konservative Maßnahmen zusammengefasst, die unter Verwendung von Thermo-, Elektro- oder Ultraschallbehandlung eine Schmerzreduktion, eine Entzündungshemmung und/oder eine Verbesserung des Stoffwechsels bewirken sollen. **Physiotherapeutische Maßnahmen** zielen auf eine bessere Muskelstabilisierung der Gelenke und das Vermeiden einer Einsteifung hin. Eine signifikante Schmerzreduktion sowie eine Funktionsverbesserung mit Hilfe von manualtherapeutischen Maßnahmen sind nachgewiesen⁶⁶. Die Versorgung mit Schienen oder Orthesen zielt auf eine bessere Druckverteilung der Knorpelflächen innerhalb des Gelenks ab.

Medikamentöse Therapie

Das konservative Therapiespektrum der OA wird durch die orale Gabe von Medikamenten sinnvoll und wirksam erweitert⁴⁰. Eine solche rein symptomatische Therapie sollte jedoch nur als Ergänzung zu bestehenden nicht-medikamentösen Maßnahmen oder bei aktivierter bzw. schmerzhaft dekompenzierter OA angewendet werden⁵⁹⁻⁶⁵. Wie auch in der GBE des Bundes³⁹ beschrieben ist, orientiert sich die OA-Therapie dabei am Stufenschema der WHO, das Behandlungen mit leichten, mittleren und starken Schmerzmitteln unterscheidet⁶⁵. Es stehen verschiedene Mittel für die medikamentöse Therapie zur Verfügung: Analgetika (u.a. Paracetamol), Antiphlogistika (nicht-steroidale Antirheumatika – NSAR; nicht-selektive bzw.

selektive Cox-2 Hemmer), orale Glukokortikoide und Opioide. Die speziellen Effekte, aber auch die bekannten Nebenwirkungen und Risiken, allem voran die gastrointestinalen und kardiovaskulären UAW, dieser Therapieformen sind anderswo hinreichend dokumentiert und werden an dieser Stelle nicht weiter ausgeführt (siehe Diskussion).

Weitere in der OA-Therapie eingesetzte Mittel wie Nahrungsergänzungsmittel (Glykosaminoglykane, Chondroitinsulfat), Diacerine, Hömöopathika, Phytopharmaka, Vitamin E, Ademetionin, Oxaceprol (AHP 200; Jonctum) oder Gelatine (Kollagenhydrolysat) können im Rahmen dieser Arbeit nicht umfassend analysiert werden.

1.2.2 Intraartikuläre Injektionstherapie bei OA

Weil die Symptome der OA meist nur mono- oder oligo-artikulär in bestimmten Gewichtstragenden Gelenken auftreten und um ungewollte systemische Wirkungen zu vermeiden erscheint die lokale Therapie mit intraartikulären Injektionen sinnvoll^{59-65,67}. Die Hygienevorschriften für intraartikuläre Punktionen und Injektionen sind selbstverständlich in jedem Fall unbedingt zu beachten⁶⁸.

Glukokortikoide

In den letzten 5 Jahrzehnten sind Glukokortikoide – vor allem Triamcinolone (lange Halbwertszeit in kristalliner Lösung, geringe Kristallgröße), Methyl-Prednisolone und Prednisolone – zur Symptomlinderung benutzt worden⁶⁹⁻⁷².

Pharmakologisch zeigen Glukokortikoide anti-inflammatorische, anti-allergische und Membranstabilisierende Eigenschaften, was den therapeutischen Einsatz der Glukokortikoide überhaupt erst möglich macht^{40,69,73}. Obwohl Glukokortikoide in der OA-Therapie weit verbreitet sind, gibt es Bedenken bezüglich ihrer Folgeschäden und möglichen Nebenwirkungen⁷¹. Besonders bei häufigem und langfristigem Einsatz ist das Infektionsrisiko ein Problem⁷². Zu den Einsatzgebieten einer Glukokortikoidinjektion bei der OA zählen daher v.a. rezidivierende Reizergüsse mit massiven Schmerzen. Weil die Rolle der Glukokortikoide in der Langzeitbehandlung der OA unklar bleibt, sollte diese Therapieform der Kurzzeit-Behandlung (höchstens 3 bis 4-mal pro Jahr) vorbehalten sein oder zum Einsatz kommen, wenn der Patient auf andere, nichtmedikamentöse und medikamentöse Behandlungsarten nur unzureichend angesprochen hat⁷¹.

Viskosupplementation - Hyaluronsäure

Innerhalb der letzten Jahre ist die intraartikuläre Injektionstherapie mit Hyaluronsäure (HA) zunehmend in den Fokus gerückt und in der orthopädischen Praxis außerordentlich beliebt geworden⁷⁴. Die Therapie mit Hyaluronsäure ist durch die Verwendung von sterilen Fertigspritzen

sicher, praktikabel und einfach sowohl unter stationären als auch unter ambulanten Bedingungen durchführbar⁷⁵. Da in der (hier vorgestellten) klinischen Studie die HA, neben Placebo, als Vergleichsbehandlung eingesetzt wurde, erfolgt an dieser Stelle eine ausführlichere Vorstellung dieser Substanzgruppe:

Struktur und Eigenschaften von Hyaluronsäure (HA)

Hyaluronsäure ist ein Polysaccharid (Biopolymer), das sich aus einer langen Kette mit sich wiederholenden Disacchariden (Glukuronsäure-N-Acetylglucosamin-Einheiten) zusammensetzt und in der Extrazellulärmatrix fast aller Gewebe vorkommt: Sie ist ein natürlicher Bestandteil von Knorpel und Bindegewebe (vgl. hier und in diesem Absatz^{34,76}). Ein Molekül besteht aus ca. 12.500 Disaccharid-Einheiten (Molgewicht $4\text{-}5 \times 10^6$). Die geschätzte Menge an HA in einem menschlichen Kniegelenk beträgt ca. 2,5-8 mg⁷⁶. Das Natrium-Salz der Hyaluronsäure heißt Hyaluronan. Da bei physiologischen pH-Werten die Carboxylgruppe abgespalten ist, wird es auch als „Hyaluronat“ bezeichnet³⁴.

In den Gelenken bildet die HA im Bereich des Knorpels dichte Geflechte, die für die elastischen Eigenschaften des Knorpels verantwortlich sind. HA hat neben ihrer hohen Viskosität aber noch eine zweite Eigenschaft, die "Thixotropie", d.h., dass sich die Viskosität der HA in Abhängigkeit von ihrer Beanspruchung ändern kann⁷⁷.

Ziel der Therapie mit Hyaluronsäure

Die Therapie mit HA wird unter der Vorstellung angewendet, dass sie die im Rahmen osteoarthritischer Vorgänge (in Konzentration sowie in Molekülgröße) reduzierte körpereigene HA ersetzt bzw. austauscht^{75,78,79}. Dieser Prozess wird auch Viskosupplementation genannt⁷⁶. Die Zufuhr von HA-Präparaten in den Gelenkspalt soll neben einer Grenzflächenschmierung auch eine Wiedereinlagerung der HA-Moleküle in den Gelenkknorpel zur Folge haben⁸⁰.

Experimentelle Untersuchungen belegen, dass die HA die Neusynthese der Knorpelmatrix beschleunigt, die Auswirkungen des IL-1 β reduziert, die Aktivität freier Radikale reduziert, die Phagozytose inhibiert und die Knorpelzellen vor der Apoptose (programmierter Zelltod) schützt⁸¹. Ein alternativer Ansatz geht von einem möglichen anti-nozizeptiven Effekt aus, in dem die HA in die Transmission von afferenten Nervenimpulsen eingreift⁸². Der genaue Wirkmechanismus der HA ist jedoch nicht vollständig bekannt.

Herstellung der HA

Die Hyaluronsäure wurde in der Vergangenheit gereinigt aus Hahnenkämmen gewonnen. Derzeit finden am häufigsten fermentativ, also biotechnologisch, hergestellte Präparate Anwendung. Die

Fermentation geschieht mit Hilfe von Kulturen von *Streptococcus zooepidermicus* und nachfolgender Reinigung⁸³. Verschiedene Präparate sind erhältlich, die sich in Bezug auf ihr Molekulargewicht, der Konzentration der HA oder dem Ursprung der verwendeten HA unterscheiden (*Tabelle 4*). Um die Viskosität und die biologische Halbwertszeit der Präparate zu erhöhen, werden in einigen Fällen chemisch hochvernetzende („*Cross linked*“) Verbindungen erzeugt. Die Halbwertszeit von exogen zugeführter HA reicht von 17 Stunden bis zu 7 Tagen, in Abhängigkeit von der Zubereitung⁸⁴. Manche der Präparate werden als Arzneimittel (z.B. Hyalart[®]), andere. als Medizinprodukt (z.B. Hya-Ject[®]) zum Verkauf angeboten.

Indikationen und Kontraindikationen

Die Indikation zur Therapie mit HA stellt die OA ersten bis dritten Grades dar. Fraglich sind Erfolge bei viertgradiger OA (siehe Diskussion). Laut Herstellerangaben dürfen keine akuten Entzündungen vorliegen. Haupteinsatzgebiet der HA sind die Knie-, Hüft- und Sprunggelenke. Über Ellbogen- und Schultergelenke liegen nur wenige Erfahrungen vor. Außerdem ist in einigen Arbeiten ein therapeutischer Nutzen beim Einsatz an Facettengelenken beschrieben worden⁸⁵. HA wird als Fertigpräparation typischerweise in 2ml-Einmalspritzen zugeführt. Nach praktischer Erfahrung und Studienlage gilt eine Anwendung von drei bis fünf Injektionen im wöchentlichen Abstand als Standard. Vernetzte Zubereitungen („*Cross-linked*“-HA) werden einmalig injiziert⁸⁴. Mittlerweile (Stand 2014) sind auch Präparate zur „Substitution der Gelenkschmiere zur Schmerzlinderung, für verbesserte Gelenkbeweglichkeit, zur rascheren Wiederherstellung der Gelenkfunktion nach Arthroskopie oder Gelenklavage“ in der „Roten Liste“ aufgeführt (z.B. Arthroject[®] von DJO Deutschland oder Viscosial[®] von TRB Chemedica)⁸⁶.

Tabelle 4. Hyaluronsäure- Präparate aus der ROTEN-LISTE (Stand 01/2014)

| Präparat | Kategorie | Herstellung | Wirkstoff | Anz. Inj. | Molekulargewicht | Hersteller/ Vertrieb |
|---------------------------------------|------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------|-------------------------|-----------------------------|
| <i>Hyalart®</i> | AM | extraktiv | Natriumhyaluronat aus Hahnenkämmen (20 mg) | 5 | 500.000 Dalton (Da) | MEDA Pharma |
| <i>Go-on®</i> | MP | fermentativ | Natrumhyaluronat (25mg) | 5 | 0,8 – 1,5 Mio Da | Rottapharm/ Madaus |
| <i>Sinovial®, Sinovial® High Visc</i> | MP | fermentativ | Natriumhyaluronat (16mg, High Visc: 32mg) | 3 | 0,8 - 1,2 Mio Da | IBSA |
| <i>Fermathron®</i> | MP | fermentativ | Natriumhyaluronat (20mg) | 3-5 | 1 Mio Da | Biomet |
| <i>Ostenil®, Ostenil® plus</i> | MP | fermentativ | Natriumhyaluronat (10mg; plus:20 mg) | 3-5 | 1,2 Mio Da | TRB Chemedica |
| <i>Hya Ject®</i> | MP | fermentativ | Natriumhyaluronat (10mg) | 3-5 | 1,2 Mio Da | DJO Deutschland |
| <i>Curavisc®</i> | MP | fermentativ | Natriumhyaluronat (10mg) | 3-5 | 1,2 - 1,4 Mio Da | curasan |
| <i>Orthovisc®</i> | MP | fermentativ | Natriumhyaluronat (15mg) | 3 | 1,5 Mio Da | plasma-concept |
| <i>Hyalubrix®</i> | MP | fermentativ | Natriumhyaluronat (30mg) | 3 | 1,5 – 3,2 Mio Da | MEDA Pharma |
| <i>Recosyn®/ -m.d./- forte/ uno</i> | MP | fermentativ („zusätzl.stabilisiert“) | Natriumhyaluronat (10mg/10mg/20mg/80mg) | 3-5/ uno: 1 | 1,6 Mio Da | Recordati Pharma |
| <i>Monovisc</i> | MP | fermentativ („leicht vernetzt“) | Natriumhyaluronat (15-25mg) | 1 | 1,8 - 2 Mio Da | plasma-concept |
| <i>Synvisc®; Synvisc one®</i> | MP | fermentativ („vernetzt“) | Hylan G-F20 (8mg) | 3/ one: 1 | 6 Mio Da | Genzyme/ Sanofi |
| <i>Durolane®</i> | MP | fermentativ („vernetzt“) | “Non Animal Stabilized Hyaluronic Acid” (NASHA) | 1 | 10 Mio Da | bioventus |

Legende Tab..4: AM = Arzneimittel, MP = Medizinprodukt; Da = Dalton.

Studien und Metaanalysen zur Hyaluronsäure

Die Literaturrecherche zum Thema HA in der Therapie der OA ergibt eine Vielzahl von Publikationen, die sich mit der intraartikulären Verabreichung in symptomatische Kniegelenke beschäftigen^{53,54,58-61}. Zwar ist nicht Ziel dieser Arbeit die Wirksamkeit verschiedener HA-Präparate in der OA-Behandlung zu untersuchen, doch erscheint es an dieser Stelle wichtig, die bekannten Eigenschaften und klinischen Ergebnisse vorzustellen:

Zuletzt haben verschiedene Arbeitsgruppen **systematische Metaanalysen** veröffentlicht. Die erste Metaanalyse von Lo et al.⁸⁷ schloss, dass es, wenn überhaupt, nur einen geringen Effekt der HA-Injektionen im Vergleich zu Placebo auf die Symptome der OA gäbe („*borderline clinical relevance at best*“). Die Autoren vermuteten weiter, dass 80% der Wirkung der HA auf einen Placeboeffekt zurückzuführen sei.

Die Metaanalyse von Wang et al.⁸⁸ beschreibt, dass HA statistisch signifikante Verbesserungen von Schmerzen und Funktionen bewirkt. Ob diese Verbesserungen klinisch relevant seien, stellten die Autoren jedoch in Frage.

Eine Metaanalyse von Arrich et al.⁸⁹ schloss, dass intraartikuläre HA sich klinisch als nicht effektiv erwiesen habe. Diese Arbeit urteilte noch kritischer: “Die derzeit verfügbaren Beweise lassen vermuten, dass intraartikuläre Hyaluronsäure klinisch nicht effektiv ist und mit einem erhöhten Vorkommen Unerwünschter Ereignisse in Verbindung steht“ (übersetzt aus dem englischen). In dieser Metaanalyse misslang ebenfalls der Versuch signifikante Unterschiede bei den „*Respondern*“ auf hoch- oder niedermolekulare HA-Präparationen aufzuzeigen.

Die Cochrane Collaboration⁹⁰ veröffentlichte eine systematische Übersichtsarbeit speziell über die Anwendung von Viskosupplementation bei der Behandlung der OA der Knie. Insgesamt wurden dabei 63 Studien mit einer *Follow-up*-Periode von bis zu einem Jahr untersucht. Unter anderem befassten sich 37 dieser Studien mit dem Vergleich von HA mit Placebo, 9 Studien mit dem Vergleich HA gegen intraartikuläre Glukokortikoide und 5 Studien mit dem Vergleich HA gegen NSAR. Je nach verwendetem Produkt, Messinstrument oder Zeitraum zeigten sich hier inhomogene Effekte bei der Wirksamkeit und Unerwünschten Ereignissen. Die Autoren schlossen, dass die Viskosupplementation am wirkungsvollsten in den Wochen 5 bis 13 nach den Injektionen sei, gaben aber zu bedenken, dass es große Unterschiede wegen der verwendeten Produkte, Messzeitpunkte, Studiendesigns und unterschiedliche Vergleiche gäbe. Bemerkenswert sei, dass vor allem in der fünften bis dreizehnten Woche nach den Injektionen eine 11- bis 54%ige Verbesserung im Vergleich zu den Baselinewerten in Bezug auf Schmerz, und eine 9- bis 15%ige Verbesserung der Funktion aufzuzeigen ist. Im Vergleich mit NSAR zeige sich eine vergleichbare Wirksamkeit und im Vergleich mit i.a.-Steroiden zeigten sich länger anhaltende Effekte. Außerdem

merkten sie an, dass es nur eine geringe Anzahl von Studien gäbe, in denen die verschiedenen HA-Präparate gegeneinander verglichen würden.

In einer fünften Metaanalyse aus dem Jahre 2012 haben Rutjes et al.⁹¹ die Ergebnisse von insgesamt 89 Studien mit knapp 13000 Probanden ausgewertet. Hierbei fanden sie zum Teil gravierende Unterschiede hinsichtlich des Therapieerfolges der HA. Während z. B. in 18 Studien eine (klinisch nicht-relevante) Verbesserung der Schmerzen aufgezeigt werden konnte, beschrieben 6 weitere Studien sogar eine (statistisch nicht-signifikante) Zunahme der Beschwerden und Funktionsbeeinträchtigungen. Die Autoren bemerkten auch, dass in 14 der genannten Studien vermehrt Unerwünschte Ereignisse durch die Verwendung der HA auftraten.

Ebenfalls 2012 wurde eine sechste Metaanalyse zur Wirksamkeit von Colen et al.^{92,93} publiziert. Die Autoren fanden heraus, dass wenn in Studien die intraartikuläre HA-Injektion mit Placebo (NaCl) verglichen wurde, der Therapieerfolg jeweils deutlich geringer war als bei Studien der HA-Präparate untereinander. Weiterhin bemerkenswert war den Autoren zudem der ausgeprägte Placeboeffekt von NaCl-Injektionen, denn im Mittel führten die Injektionen in den analysierten Studien zu einer über drei Monate anhaltenden Schmerzreduktion um etwa 30 Prozent.

Nebenwirkungen der HA

Unerwünschte Ereignisse werden selten beschrieben und sind meist auf eine entzündliche Begleitreaktion und noch seltener (pseudo-)allergische Reaktion beschränkt⁸⁹. Klinische Untersuchungen zeigen, dass einige dieser HA-Präparate eine Art Antigen-Reaktion (CAVE nicht-menschlicher Ursprung der HA) bei Patienten verursachen können⁹⁴. Bekannte Nebenwirkungen der HA sind zudem Schmerzen und massive Schwellungszustände. Diese treten selten auf und beruhen letztendlich darauf, dass das Präparat nicht exakt in das Gelenk platziert wurde. Aufgrund der Wasserbindungskapazität von HA (1 g Hyaluronan bindet ca. 3 Liter Wasser) kann dies zu erheblichen Schwellungszuständen mit Schmerzen in der Gelenkumgebung führen⁹⁴.

1.2.3 Biotechnologische und regenerative Therapien

In den letzten 10 Jahren haben biotechnologische Verfahren in der Behandlung der OA immer mehr Einzug in den therapeutischen Alltag gehalten. Der „Boom“ des *Tissue Engineerings* – der Verwendung von Zellen, zellulären Botenstoffen und Biomaterialien zu therapeutischen Zwecken – fachte diese Entwicklung an.

Dazu gezählt werden einerseits die so genannten „Biologicals“, wie sie mit den TNF- α Hemmern und Zytokinantagonisten bereits in der Therapie der rheumatoiden Arthritis verwendet werden, sowie andererseits die sogenannten „regenerativen Therapien“ mit autologen Blutzubereitungen (Autologes, konditioniertes Serum [ACS, siehe Kapitel 3.1.], Thrombozytenkonzentrate bzw. *Platelet-Rich Plasma* [PRP]), aber auch im weit gefassten Sinne die Gentherapie, sowie die Therapie mit Stammzellen verschiedener Herkunft. Da ein Vergleich oder eine detaillierte Darstellung dieser Verfahren nicht Gegenstand dieser Arbeit ist, erfolgt an dieser Stelle nur eine kurze Übersicht:

Wie schon Nüßlein im Einleitungstext eines Buches über Zytokine²⁵ beschrieb, zeichnet sich diese neue Substanzklasse dadurch aus, „dass es keine Medikamentenmoleküle im herkömmlichen pharmazeutischen Sinn, sondern Eiweißkörper mit höchster Spezifität sind [...]“. Sie hätten demnach auch „eine teilweise erstaunliche Wirksamkeit bei Patienten, die gegenüber klassischen Therapieansätzen refraktär sind“. Die Gemeinsamkeiten dieser neuen Therapien liegen darin, an verschiedenen Schlüsselstellen gezielt in die Regulation der Homöostase der Knorpelmatrix einzugreifen und katabole Einflüsse spezifisch zu unterdrücken oder zu blockieren. Einen weiteren potentiellen therapeutischen Ansatzpunkt stellt ihre gezielte Förderung und Aktivierung der anabolen Prozesse auf Knorpel Ebene dar.

Rekombinante Zytokinantagonisten

Als biotechnologische Alternativen zur Therapie der OA werden vor allem Inhibitoren bzw. Antagonisten des Interleukin-1 β näher untersucht:

Interleukin-1 Rezeptorantagonist (IL-1Ra)

Durch Applikation des natürlichen Gegenspielers von Interleukin-1 β (IL-1 β), des Interleukin-1 Rezeptorantagonisten (IL-1Ra), soll die Möglichkeit eröffnet werden, die destruktiven Effekte unmittelbar zu inhibieren³⁰. Bei der Osteoarthritis gilt als gesichert, dass ein Missverhältnis zwischen dem Agonisten (IL-1 β) und dem Antagonisten (IL-1Ra) herrscht^{25,95-99}. Sowohl Agonist als auch Antagonist binden am selben Rezeptor. IL-1Ra löst jedoch keine Signaltransduktion aus¹⁰⁰. Es handelt sich um eine kompetitive Bindung, bei der ein Exzess von IL-1Ra vorhanden

sein muss, um IL-1 β in ausreichender Weise zu verdrängen und somit die biologischen Effekte von IL-1 β zu antagonisieren¹⁰¹⁻¹⁰⁴.

In seiner rekombinanten (rh) Form ist IL-1Ra im systemischen Behandlungsregime der Rheumatoiden Arthritis (RA) zugelassen und als Anakinra (Handelsname Kineret[®]) erhältlich. Es gleicht dem humanen IL-1Ra mit Ausnahme der zusätzlichen Aminosäure Methionin am N-terminalen Ende und der fehlenden Glykosylierung des Proteins²⁵. In einer Studie über die Sicherheit von rekombinanten IL-1Ra injizierten Chevalier et al.¹⁰⁵ Anakinra in osteoarthritische, symptomatische Knie. Ein Proband erhielt eine Injektion mit 0,05 mg Anakinra und 13 andere erhielten 150 mg. Schwerwiegende UE traten nicht auf. Die Probanden, die die 150mg Dosis erhielten, berichteten über eine Verbesserung in den Schmerz- und Befindlichkeitsmessungen (VAS; WOMAC). Am Tag 4 gab es bereits eine 50 bis 60 %ige Verbesserung der klinischen Scores. Nach 3 Monaten lagen die Verbesserungen noch bei rund 40 %. Diese Studienergebnisse ließen sich jedoch schlecht klinisch einordnen, da nur eine sehr geringe Anzahl von Probanden behandelt wurde und eine Kontrollgruppe fehlte. Die daraufhin durgeführte randomisierte, kontrollierte Folgestudie¹⁰⁶ zeigte jedoch enttäuschende Ergebnisse: An dieser Multicenterstudie nahmen 170 Probanden teil, wobei einmalig entweder Placebo oder Anakinra (Kineret[®]) intraartikulär in das osteoarthritische Kniegelenk appliziert wurde. Weder mit 50 mg noch mit 150 mg Anakinra wurde nach vier Wochen im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung der OA-Symptome nachgewiesen.

Rekombinante Wachstumsfaktoren

Als vielversprechende Therapieform gelten Injektion mit rekombinanten Wachstumsfaktoren, denn eine Reihe dieser gut charakterisierten Polypeptide besitzen relevante Eigenschaften für die kartilaginäre Homöostase (*Abbildung 1*). Rekombinante Formen wurde bereits mehrfach *in vitro*, *in vivo* und in ersten klinischen Studien angewendet. Im Folgenden wird auf den „State of the Art“ ausgewählter Wachstumsfaktoren eingegangen:

IGF – Insulin-like growth factor - 1

Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass der IGF-1 essentiell für die Integrität des Knorpels ist¹⁰⁷. IGF-1-*knock-out* Mäuse zeigen frühzeitige OA-Veränderungen und zudem Entzündungsprozesse in den Gelenken. Durch Zugabe von rekombinanten (rh) IGF-1 konnten diese Effekte reduziert werden. Klinische Humanstudien mit rhIGF-1 als Monosubstanz zeigten jedoch frustrierende Ergebnisse bislang: Schalkwijk et al.¹⁰⁸ wiesen nach, dass osteoarthritischer Knorpel offensichtlich nicht auf die exogene Zugabe von rhIGF-1 reagiert. Dies scheint ein Ergebnis auf eine Überexpression von IGF-1-bindenden Proteinen³⁶ und die Desensibilisierung des

IGF-1 Rezeptors durch Stickstoffmonoxid (NO) zu sein. Weiterhin zeigte sich beim *rhIGF-1*, wie bei fast allen genannten Wachstumsfaktoren mit Ausnahme von BMP-7 (siehe unten), eine herabgesetzte Interaktion/Wirksamkeit bei zunehmendem Alter und OA Grad¹⁰⁹.

TGF – Transforming-growth-factor-beta 1

TGF- β sind als eine der stärksten anabolen Faktoren für Chondrozyten beschrieben¹¹⁰. TGF- β trägt zur Stabilisierung der extrazellulären Matrix bei, indem er die Produktion von spezifischen Proteaseinhibitoren fördert und gleichzeitig die Bildung von Proteasen hemmt (dualistisches Prinzip)³⁶. In normalem Knorpelmilieu führt die Zugabe von TGF- β zu keiner Steigerung der Proteoglykansynthese, ist der Knorpel allerdings osteoarthritisch verändert, führt die TGF- β -Applikation über die Sensibilisierung der Chondrozyten zu einer Steigerung der Proteoglykansynthese sowohl *in vitro* als auch *in vivo*¹⁰². In klinischen Studien führt die intraartikuläre Gabe von *rhTGF- β* in höheren Dosen allerdings zur Ausbildung von osteoarthritischen Veränderungen (Synovialitis, Pannusbildung, Knorpelerosionen, Ergussbildung), zur Bildung einer Fibrose und dem fokalen Verlust von Gelenkknorpel^{111,112}. Aus weiteren Studien ist bekannt, dass *rhTGF- β* auch die Bildung von Osteophyten, also einem „klassischen“ Merkmal der OA, induzieren kann¹¹³. Aufgrund dieser Nebenwirkungen ist die alleinige intraartikuläre Gabe keine wirkliche Therapieoption in der OA-Therapie.

BMP - bone morphogenetic protein

Bone morphogenetic proteins (BMP) sind multifunktionale Regulatoren des Zellwachstums, der Zelldifferenzierung und der Apoptose³⁶. BMP simulieren nicht nur die Matrixsynthese, sondern setzen die katabolen Aktivitäten von Zytokinen (u.a. IL-1 β , IL-8) und Matrixmetalloproteinasen (u.a. MMP-1 und -13) herab. Innerhalb der Gruppe der BMP spielen BMP-2, -4, und -7 eine bedeutende Rolle in der Chondro- und Osteogenese^{114,115}, ebenso wie in der Differenzierung von Sehnen und Bändern¹¹⁶. Laut Schneider³⁶ hat „BMP-7 [...] *in vivo* ähnliche Effekte wie BMP-2 und -4, darüber hinaus fördert BMP-7 deutlich stärker die Chondrogenese [...]“. *rhBMP-7*, welches auch als Osteogenic Protein 1 (OP-1) bezeichnet wird, unterstützt in Organkulturen über die Differenzierung von perichondralen Zellen das Knorpelwachstum, ohne eine Hypertrophie (die Vorstufe der Ossifikation) oder Fibroblastenproliferation zu induzieren¹¹⁴.

Die chondrogene Differenzierung von mesenchymalen Stammzellen konnte in Kombination mit *rhTGF- β 1* und *rhIGF-1* synergistisch erhöht werden, allerdings geht diese Annahme überwiegend auf *in vitro* Ergebnisse zurück^{117,118}.

FGF – Fibroblast growth factor

Die fibroblast growth-factor (FGF) - Familie (v. a. FGF-2 und FGF-18) wirkt ebenfalls stark anabol auf Chondrozyten, fördert die Angiogenese und damit die Wundheilung^{119,120}. Im Tiermodell allerdings hat die Gabe von *rh*FGF-2 eine inflammatorische Reaktion mit Osteophytenausbildung verursacht. Nach Verabreichung von *rh*FGF-18 zeigte sich zudem eine signifikante Verdickung der Synovia^{121,122}. Daher sollten auch diese *rh*FGF besser nicht als Monosubstanzen in der OA-Therapie verabreicht werden.

PDGF – Platelet-derived growth factor

PDGF haben unterschiedlichste biologische Funktionen, welche sich von der Stimulation der Kollagensynthese, Gefäßneubildung, Fibroblasten-Teilung, Makrophagen- und Neutrophilen-Aktivierung bis hin zum Anlocken von Stammzellen erstrecken^{123,124}. Bei entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen finden sich vermehrt PDGF-Rezeptoren in der Synovia bzw. erhöhte PDGF-Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit. Die Gabe von *rh*PDGF als Monosubstanz in tierexperimentellen Arbeiten zeigte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf eine mögliche Knorpelrekonstruktion¹²⁵.

Autologe Blutzubereitungen

Synergistische, positive Effekte auf die Knorpelhomöostase durch die Verwendung verschiedener Zytokinantagonisten und Wachstumsfaktoren werden zunehmend nachgewiesen¹²⁶. Dieses Konzept wird durch die Verwendung von autologen Blutzubereitungen, wie der Therapie mit autologem, konditioniertem Serum (ACS siehe Kapitel 3.1.), aber auch der Therapie mit Thrombozytenkonzentraten (*Platelet-Rich Plasma* – PRP) und im weiteren Sinne auch mit Knochenmarksaspiraten (*Bone Marrow Concentrates* [BMC]) neu beleuchtet:

Diese auch als regenerative Therapien bezeichneten Methoden unterscheiden sich deutlich von der klassischen „Eigenblut-Therapie“ wie sie in der Naturheilkunde eingesetzt wird (vgl. auch^{33,127}). Weinberger¹²⁷ vermerkt hierzu noch folgendes: „Hier wird versucht aus körpereigenen Stoffen wesentliche Bestandteile zu isolieren, zu vermehren und über technologische Schritte letztendlich so zu optimieren, dass positive therapeutische Ergebnisse erzielt werden können“. Heutzutage (Stand 2014) gibt es kein wissenschaftliches Symposium innerhalb der Orthopädie, orthopädischen Chirurgie oder beispielsweise der Sportmedizin auf dem nicht ganze Themenblöcke, wenn nicht gleich -tage, diesem Schwerpunkt gewidmet werden. Zum Zeitpunkt der Planung und Durchführung der hier vorgestellten Studie mit dem ACS existierten für die weiteren, regenerativen Verfahren (z.B. PRP-Präparationen) noch keine fundierten Daten nach Kriterien der Evidenzbasierten Medizin (EbM). Wenngleich diese Therapieformen erst später näher untersucht

wurden, erfolgt an dieser Stelle die kurze Vorstellung zur Einordnung in den Gesamtzusammenhang. Dies soll dazu dienen, diverse Spezifikationen einzelner Therapien zu beschreiben, aber auch um Unterschiede herauszuarbeiten:

Platelet-Rich Plasma (PRP)

Platelet-Rich Plasma (PRP) bedeutet eine Suspension bzw. eine Konzentration von Thrombozyten in einem kleinen Plasmavolumen. Der Einsatz von PRP-Konzentraten wird in der Humanmedizin schon seit über 25 Jahren durchgeführt¹²⁸, ist aber erst in den letzten Jahren (ab 2008 siehe Tab. 5) in den wissenschaftlichen Focus gerückt¹²⁹.

Die Herstellung erfolgt durch Zentrifugation von antikoaguliertem Blut (durch Zusatz von Citrat bzw. EDTA [Ethyldiamintetraessigsäure]), wodurch sich Thrombozyten und Leukozyten von den Erythrozyten trennen lassen und sich in einer Grenzschicht, dem sogenannten „*Buffy Coat*“, wiederfinden. Durch weitere Aufarbeitungsschritte ist es dann möglich, diese Fraktion weiter zu isolieren und für einen intraartikulären Injektionseinsatz vorzubereiten¹³⁰.

Die Therapie mit PRP wird unter der Vorstellung angewendet, dass die Thrombozyten eine Vielzahl von Wachstumsfaktoren (über 1500 Proteine, gespeichert in den α -Granula) enthalten, die die Wundheilung initiieren und stimulieren können. Zusätzlich bilden sich dreidimensionale Gerüste (Gerinnsel) die zur Defektüberbrückung und als Leitstruktur für die Zellmigration und nachfolgende Defektheilung (Neochondrogenese) dienen können¹³⁰.

Verschiedene Firmen bieten entsprechende Sets zur Gewinnung eines PRP-Konzentrates an. Diese sind in Bezug auf die Konzentration (basierend auf relativen Konstellationen von Thrombozyten im Volumen) oder bspw. die Zellkontamination (Leukozyten- und Erythrozytenkontamination durch den Herstellungsprozess) jedoch sehr heterogen¹³¹. Hierbei muss beachtet werden, dass trotz dieser Unterschiede in der Literatur alles unter dem Begriff PRP subsummiert wird. Bis dato gibt es keine einheitliche, standardisierte Definition für ein PRP.

Tabelle 5 zeigt die Evaluationsparameter und Ergebnisse veröffentlichter Anwendungsbeobachtungen, Fall-Kontrollstudien und die Resultate randomisierter, kontrollierter, klinischer Studien (RCTs) zu PRP-Präparationen. Allerdings ist die methodische Qualität der vorliegenden Studien zur Anwendung bei der OA bisher noch schlecht¹³². Zudem umfassen die meisten Studien kleine Stichprobengrößen, verwenden unterschiedliche Herstellungsarten und sind nicht Referenz- bzw. Placebo-kontrolliert. Somit erscheint eine weitere Klärung des Nutzens von PRP im Rahmen klinischer, kontrollierter Studien angebracht.

Bone Marrow Concentrates (BMC)

Umfangreich diskutiert wird auf Fachkongressen auch die Verwendung von aspiriertem Knochenmark (Bone Marrow [aspirate] Concentrates; BM[a]C), aus dem durch Zentrifugation

wiederum erhöhte Konzentrationen von Thrombozyten und somit auch Wachstumsfaktoren erzielt werden können. Im Unterschied zu den PRP-Präparationen, aber auch zum ACS, befinden sich in den BMC zusätzlich mesenchymale Stammzellen, die sich wiederum zu Chondrozyten weiterdifferenzieren können¹³³. Auch hierzu existieren verschiedene Herstellungssysteme mit verschiedenen Spezifikationen¹³⁴. In ersten Studien konnten diese Verfahren eine Wirksamkeit bereits grundsätzlich bei vollschichtigen Knorpeldefekten im Tiermodell im Vergleich zur Mikrofrakturierung¹³⁵ und ersten Anwendungsbeobachtungen beim Menschen andeuten^{136,137}. Komplette Knorpeldefekte mit einer Größe von 15mm² bei Pferden zeigten in der arthroskopischen Inspektion (kurzfristig), ebenso wie bei den makroskopischen, histologischen und quantitativen MRT-Analysen (langfristig) eine signifikant bessere Integration in das umliegende Knorpelgewebe¹³⁵. Weiterführende Studien an Minischweinen wiesen jedoch nur limitierte Effekte nach¹³⁸. Das Potential der Therapie mit BMC ist sicherlich groß, da zum heutigen Zeitpunkt noch keine Langzeitergebnisse und weiterführende Analysen vorliegen, muss der Effektivitätsnachweis, sowie die Evaluation der Haltbarkeit des Gewebes, sowie von Chancen, Risiken und Limitationen dieser Behandlungsform erst noch erfolgen.

Tabelle 5. Fallkontrollstudien und kontrollierte klinische Studien (RCTs) zu PRP-Präparationen bei der OA des Kniegelenkes

| Autor, Journal und Veröffentlichungsjahr | Level of Evidence | Studienprotokoll | Patienten/ Probanden | Follow-up | Zusammenfassung der Ergebnisse |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SANCHEZ et al.¹³⁹ Clin Exp Rheumatol 2008 | retrospektive, Studie | 3 wöchentliche Injektionen mit PRP | 30 PRP vs 30 HA | 5 Wochen | Bessere Schmerzkontrolle und funktionelles Outcome in der PRP Gruppe |
| SAMPSON et al.¹⁴⁰ Am J Phys Med Rehabil 2010 | Fallserie | 3 Injektionen von PRP im Abstand von je 1 Monat | 14 PRP | 6 Monate | Klinische Verbesserung |
| KON et al.^{141,142} KSSTA 2010 KSSTA 2011 | Fallserie | 3 Injektionen von PRP im Abstand von je 2 Wochen | 100 PRP | 2 Jahre | Signifikante Schmerzreduktion und funktionelle Erholung. Zeitabhängiger Effekt des PRP mit mittlerem (besten) Effekt nach ca. 9 Monaten |
| KON et al.¹⁴³ Arthroscopy 2011 | vergleichende Studie, Fallkontrolle | 3 wöchentliche Injektionen mit PRP | 50 PRP vs 50 LWHA vs 50 HWHA | 12 Monate | Beste Ergebnisse innerhalb der PRP-Gruppe, kein statistischer Unterschied in der Behandlung höher-gradiger OA vs. beginnender/mittlerer OA |
| FILARDO et al.¹⁴⁴ Knee Surg Sport Traumatol Arthrosc 2012 | vergleichende Studie, Fallkontrolle | 3 wöchentliche Injektionen mit PRP | 72 Leukozyten-reiches PRP vs 72 Leukozyten-freies PRP | 12 Monate | Vergleichbare Ergebnisse bei höherer Prävalenz von postinjektionellem Schmerz in der Leukozyten-reichen PRP-Gruppe |
| SPAKOVA et al.¹⁴⁵ Am J Phys Med Rehabil 2012 | prospektive Fallkontrolle | 3 Injektionen mit PRP | 60 PRP vs 60 HA | 6 Monate | PRP überlegen |
| GOBBI et al.¹⁴⁶ Sports Health 2012 | Fallserie | 2 monatliche Injektionen mit PRP | 50 PRP | 12 Monate | statistisch signifikante Verbesserung von Schmerz und Funktion |
| SANCHEZ et al.¹⁴⁷ Arthroscopy 2012 | RCT | 3 wöchentliche Injektionen mit PRP | 79 PRP vs 74 HA | 6 Monate | Höhere Rate von <i>Respondern</i> in der PRP-Gruppe, ansonsten keine statistische Überlegenheit |
| CERZA et al.¹⁴⁸ Am J Sport Med 2012 | RCT | 4 wöchentliche Injektionen mit ACP | 60 ACP vs 60 HA | 6 Monate | überlegenes klinisches Outcome des ACP |
| FILARDO et al.¹⁴⁹ BMC 2012 | RCT | 3 wöchentliche Injektionen mit PRP | 55 PRP vs 54 HA | 12 Monate | keine „ <i>Intergroup differences</i> “, Besserer Trend für PRP bei gering-gradiger OA |
| PATEL et al.¹⁵⁰ Am J Sports Med 2013 | RCT | 1 oder 2 PRP Injektionen (Abstand 3 Wochen) | 78 PRP vs 78 NaCl | 7 Monate | PRP besser als NaCl, 1 und 2 Injektionen gleich effektiv, Verschlechterung nach 6 Monaten |

Legende Tab.5: PRP=Platelet-Rich Plasma; HA = Hyaluronsäure, LWHA=„Low Weight HA“, HW=High weight HA“; ACP = Autologes, konditioniertes Plasma (Fa. Arthrex).

1.2.4 Leitlinien und Therapieempfehlungen

Die individuelle Entscheidung für den Patienten erfordert vom behandelnden Arzt umfassende Kenntnisse über die Art und Erfolgsaussichten der einzelnen Therapieoptionen. Der Zugriff auf wissenschaftlich gesicherte Ergebnisse aus der Literatur bleibt in vielen Fällen unbefriedigend, da für einen Großteil der Therapieoptionen keine oder nur unzureichend gesicherte Ergebnisse nach den Kriterien der Evidenzbasierten Medizin (EbM) bestehen. Leitlinien und Therapieempfehlungen von Fachgesellschaften sollen bei der Auswahl der geeigneten Therapie helfen:

Nach den aktuellen Richtlinien verschiedener Fachgesellschaften (u.a. OARSI^{60,61}, NICE⁶³, EULAR⁶⁴, ACR^{151,152}, DGOOC/DGOU¹⁵³, AAOS⁵⁹) sollten nicht-medikamentöse Therapien im Vordergrund stehen. Eine Bewertung der einzelnen konservativen Maßnahmen und stadiengerechte Therapieempfehlungen finden sich in den internationalen Leitlinien jedoch nur begrenzt, in deutschen Leitlinien zurzeit nicht^{42,153}).

Ausführlich im erweiterten Anhang finden sich die Zusammenfassungen zweier Kongressbeiträge^{*154,155}, in denen durch den Autor dieser Dissertation anhand standardisierter Kriterien sowohl eine kritische Betrachtung der empfohlenen Therapiemodalitäten als auch der Leitlinien selbst durchgeführt wurde. Es wurde der Frage nachgegangen, ob in einer Metaanalyse der zur Verfügung stehenden Literatur wissenschaftliche Evidenz für bestimmte therapeutischen Modalitäten besteht (siehe erweiterter Anhang: Moser C und Wehling P. *Therapie der Gonarthrose. Kritische Betrachtung existierender nationaler und internationaler Leitlinien und Einschätzung von Therapieempfehlungen aufgrund aktueller Diskussionen*. Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie, DGOOC/DKOU 2008, Berlin, 22.-25.10.2008. Vortrag/Abstract WI52-1350 und Wehling P und Moser C. *Systematische Bewertung der in Deutschland gängigen Therapie bei Gonarthrose: Eine Metaanalyse*. Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie, DGOOC/DKOU 2008, Berlin, 22.-25.10.2008. Abstract PO17-1357).

2 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Die Osteoarthritis (OA) ist die am weitesten verbreitete Gelenkerkrankung des Menschen. Aufgrund der demographischen Entwicklung, der oft unbefriedigenden Ergebnisse vieler Therapiemethoden und bekannten Nebenwirkungen einer längerfristigen analgetischen Therapie besteht ein Bedarf an nebenwirkungsarmen und langfristig wirksamen Alternativen. Daher erscheint die Evaluation innovativer Therapiekonzepte notwendig und gerechtfertigt.

Durch die Kombination von anti-inflammatorisch wirksamen Zytokinen und Wachstumsfaktoren könnte ein Einfluss auf die kartilaginäre Homöostase und dadurch auch auf wesentliche Symptome der OA bewirkt werden. Dieses Konzept greift die Therapie mit autologem, konditioniertem Serum (*Autologous Conditioned Serum – ACS*) auf. Zu Beginn der vorliegenden Arbeit lagen dazu nur präklinische Ergebnisse und Resultate aus Tiermodellen der OA vor.

Ziel dieser sog. GOAT–Studie (**G**erman **O**ρθokine **O**steo**A**rthritis **T**rial) ist die erstmalige Beurteilung: **1.** der Wirksamkeit (bezüglich Schmerz, Steifigkeit und Funktionalität), **2.** der Befindlichkeit des Probanden (Patientenzufriedenheit, Lebensqualität) und **3.** der Sicherheit der Therapie mit autologem, konditioniertem Serum (ACS, hergestellt mit Hilfe des Orthokin®-Therapiesystems, Fa. Orthogen, Düsseldorf). Zu diesem Zweck ist das Design einer kontrollierten, prospektiven und randomisierten klinische Studie im dreiarmligen Parallelgruppen-Design mit Verum- und Placebokontrolle gewählt worden. Es besteht dabei eine Verblindung der Probanden wie auch der Interviewer/ Prüfähärzte bezüglich der Therapie (sog. „*masked observer*“).

Gegenstand der Studie ist es, Probanden mit einem klinisch und nativ-radiologisch gesicherten Knorpelschaden des Kniegelenkes einem definierten, konservativen Behandlungsschema (standardisierte intraartikuläre Injektionen) zu unterziehen, die Therapieergebnisse zu erfassen und auszuwerten. Dabei werden drei verschiedene Substanzen verglichen: autologes, konditioniertes Serum (ACS), Hyaluronsäure (Hya-Ject®; Hersteller TRB Chemedica, München) sowie physiologische Kochsalzlösung (NaCl) als nichtaktive Substanz (Placebo). Die Behandlungsergebnisse werden dafür nach 7, 13 und 26 Wochen doppel-blind sowie als offene Nachuntersuchung mit verblindetem Beobachter („*masked observer*“) nach 2 Jahren erfasst. Zur Bewertung und zum Vergleich der Ergebnisse dient die Visuelle Analogskala (VAS), der *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis - Index* (WOMAC) für Schmerz, Gelenksteifigkeit und Funktion, das Patientenurteil über die Wirksamkeit der Therapie (Global Patient Assessment - GPA), sowie der SF-8 Health-Survey zur Beurteilung von Veränderungen der Lebensqualität.

3 Material und Methoden

3.1 Autologes , konditioniertes Serum (ACS)

Bei der Therapie mit autologem, konditioniertem Serum (*Autologous Conditioned Serum – ACS*) handelt es sich um ein Therapieverfahren, bei dem aus venösem Vollblut mit Hilfe spezieller Blutabnahmeröhrchen (Orthokin-EOT-Spritzen, Fa. Orthogen, Düsseldorf, *Abbildung 3a-g*) nach Inkubation, Zentrifugation und Extraktion ein autologes Serum mit erhöhten Konzentrationen endogener anti-inflammatorischer Zytokine (u.a. IL-1Ra, IL-4, IL-10) und Wachstumsfaktoren (u.a. PDGF, IGF-1, TGF- β , HGF, VEGF, FGF [siehe Kap. 1.2.3.]) hergestellt wird¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. Das ACS wird anschließend in einer Serie von Injektionen lokal in das betroffene Gelenk reinjiziert.

Abbildung 3 a-g. Herstellung des ACS



Abb. 3a und b. Technisch werden spezielle 10 ml Spritzen (EOT-Blutabnahmespritze, Medizinprodukt, Fa. Orthogen, Düsseldorf) verwendet, die mit speziellen Glaskugeln definierter Oberfläche, Form und Struktur gefüllt sind. Unter aseptischen Kautelen wird dem Patienten einmalig mit den Spezialspritzen aus der Vene das Blut abgenommen und diese dann mit einer sterilen Kappe verschlossen.



Abb. 3c und d. Danach werden die Spritzen für 6-9 Stunden bei 37 °C im Inkubator bebrütet (Abb. 3c). Anschließend wird die Spritze für 10 min bei 5.000 U/min zentrifugiert.

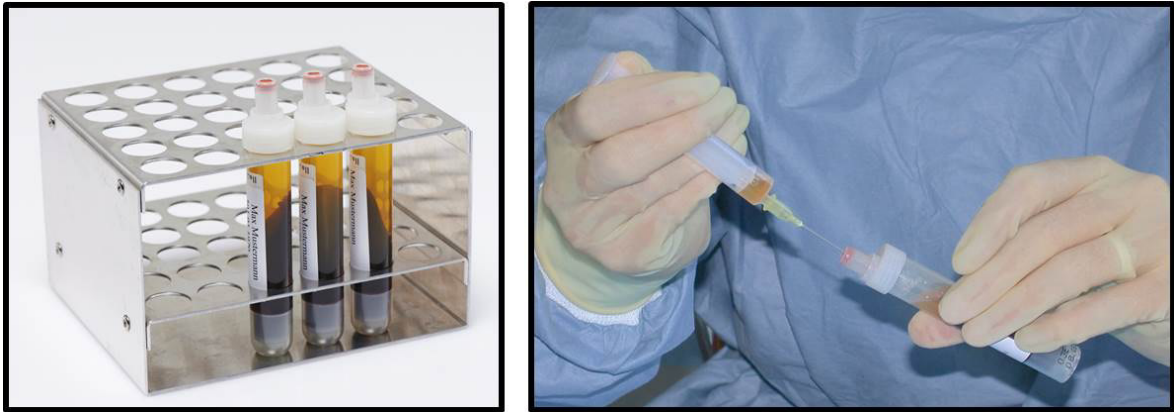


Abb.3f und g. Das entstehende Serum wird extrahiert und in Portionierungsspritzen abgepackt.

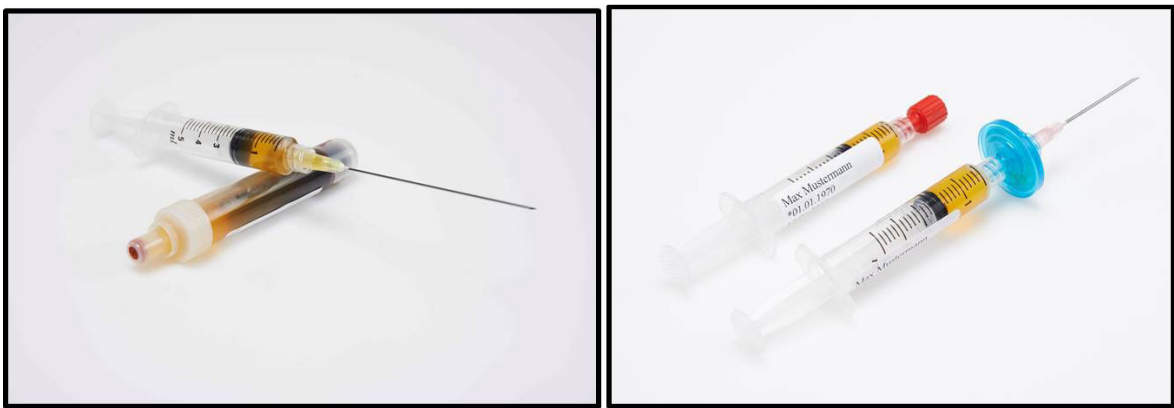


Abb. 3h und i: Das fertige ACS kann nun direkt (durch einen sterilen Bakterienfilter) injiziert werden oder für max. 7 Monate bei minus 18 °C tiefgefroren bis zum Gebrauch gelagert werden. Bilder: Mit freundlicher Genehmigung der Orthogen AG, Düsseldorf.

Entwicklung

Ein Grundgedanke der Entwicklung war die Tatsache, dass das Protein Interleukin-1 β (IL-1 β) einen erheblichen, ursächlichen Faktor bei Gelenkerkrankungen (und Nervenwurzelreizungen an der Wirbelsäule) darstellt. Zur Therapie von degenerativen Gelenkerkrankungen kann sich deshalb der natürliche Gegenspieler, der Interleukin-1-Rezeptorantagonist (IL-1Ra) eignen^{18,31}. William Arend hatte bereits Anfang der 90iger Jahre in Versuchsordnungen gezeigt, dass Leukozyten (Monozyten, Makrophagen) auf verschiedene Stimuli mit der Produktion von u.a. IL-1Ra reagieren¹⁵⁹. Ebenfalls konnte nachgewiesen werden, dass verschiedene Stoffe und Oberflächenstrukturen bzw. Materialien die Produktion und Ausschüttung verschiedener biologisch aktiver Substanzen anregen¹⁶⁰. Diese Tatsache macht man sich bei der Therapie mit ACS zu Nutze:

Herstellung

Die Herstellung bzw. Aufarbeitung des autologen, konditionierten Serums (ACS) ist in der Referenzarbeit von Meijer, Reinecke et al.¹⁵⁶ aus dem Jahre 2003 beschrieben. Durch spezielle, chemisch inerte Stimuli (gereinigte Kugeln aus medizinischem Glas von definierter Größe, Anzahl und Oberflächenbeschaffenheit, siehe Abb. 3a und 3b) gelang es, die Produktion anti-inflammatorischer Zytokine und Wachstumsfaktoren autolog und reproduzierbar anzuregen, bei gleichzeitig geringer Bildung pro-inflammatorischer Proteine (wie IL-1 β und TNF- α). Die Leukozyten des Blutes werden dabei durch den physikalischen Kontakt mit den Glaskugeln angeregt (physiko-chemische Kontaktaktivierung). Die Wirkung im Röhrchen ist dabei vergleichbar mit den Eigenschaften eines Katalysators. Weder die Glaskugeln noch die Innenfläche der Spritze geben Stoffe an das Blut ab. Das gewonnene Injektionsserum ist rein autolog und enthält weder körperfremde Proteine noch potentielle Allergene. Um eine optimale Syntheseleistung der Blutbestandteile zu erreichen, müssen die Abnahmespritzen bis zur Aufarbeitung bei physiologischer Körpertemperatur, d. h. bei konstant 37 Grad Celsius in einem Inkubator aufbewahrt werden. Nach der Zentrifugation, Extraktion und Füllung der Reinjektionsspritzen sind diese bei -18° Celsius im Gefrierschrank für 7 Monate haltbar. Die lokalen Injektionen in die betroffene Region bzw. das Gelenk erfolgen obligat durch einen sterilen Bakterienfilter.

Die Herstellung des ACS im Rahmen dieser Studie erfolgt streng nach den Vorgaben des Herstellers. Die ausführliche Arbeitsanweisung zur Herstellung des autologen, konditionierten Serums (ACS) mit Hilfe des Orthokin[®]-Therapiesystems befindet sich im Anhang dieser Arbeit.

Inhaltsstoffe

Eine ausführliche Liste der bekannten Inhaltsstoffe des ACS sowie die Steigerungsraten nach dem Aufarbeitungsprozess sind in *peer-review* Zeitschriften^{156,161} publiziert (*Tabelle 6* und *7*). Versuchsreihen mit verschiedenen Konzentrationen Cycloheximid (hemmt konzentrationsabhängig die ribosomale Proteinsynthese und damit die IL-1Ra-Synthese) konnten darüber hinaus zeigen, dass dabei eine partielle *de novo* Synthese des IL-1Ra durch die Monozyten stattfindet und nicht etwa bereits bei der Blutabnahme vorhandenes, intrazelluläres IL-1Ra in das Serum sezerniert wird¹⁵⁶. Neben IL-1Ra und weiteren anti-inflammatorischen Zytokinen werden vor allem Wachstumsfaktoren vermehrt freigesetzt. So steigen versuchsabhängig die Konzentrationen verschiedener Wachstumsfaktoren auf die in *Tabelle 7* gezeigten Werte.

Tabelle 6. Zytokininduktion im ACS

| Parameter | T = 0 [pg/ml] | T = 0,5 h [pg/ml] | T = 24 h [pg/ml] | Steigerungsfaktor |
|---------------|---------------|-------------------|------------------|-------------------|
| IL-1Ra | 73 ± 4,8 | 778 ± 58 | 10254 ± 165 | 140-fach * |
| IL-4 | 8,1 ± 2,1 | 7,8 ± 2,3 | 17,2 ± 2,8 | 2,1-fach * |
| IL-10 | 4,1 ± 1,1 | 4,3 ± 0,4 | 8,9 ± 1,2 | 2,2-fach * |
| IL-13 | 187 ± 10,2 | 192 ± 13,0 | 189 ± 9,6 | - |
| IL-1β | < 3,9 | < 3,9 | < 3,9 | - |
| TNF-α | < 15,6 | < 15,6 | < 15,6 | - |

Legende Tab.6: (nach Meijer, Reinecke et al.¹⁵⁶) Im Rahmen des Herstellungsprozesses mit Hilfe des speziellen Therapiesystems können nach Inkubation und Zentrifugation im extrahierten Serum bis zu 140fach erhöhte Werte von IL-1Ra gemessen werden; *p < 0,001 für den Vergleich mit den Basiswerten. Entzündungs-fördernde Substanzen wie das Interleukin-1β (IL-1β) oder der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α) werden bei sachgemäßer Aufarbeitung nicht oder nur sehr wenig produziert. pg=picogramm . Quantikine Colorimetric ELISA Sandwich Assays von R and D Systems.

Tabelle 7. Inhaltsstoffe/ Wachstumsfaktoren im ACS

| Parameter | Mittelwert [pg/ml] | SD | Min [pg/ml] | Max [pg/ml] | Steigerungsrate* |
|----------------------------|--------------------|-----------|-------------|-------------|------------------------|
| FGF_{basic} | 26,6 | 20,8 | 2,8 | 104,5 | bis zu 7,5-fach |
| HGF | 1.339,3 | 928,7 | 691,4 | 6473,0 | bis zu 3-fach |
| IGF-1* | 117.208,8 | 51.644,4 | 37.430,0 | 440.000,0 | bis zu 2-fach |
| PDGF AB | 39.025,6 | 10.515,8 | 19.601,0 | 66.208,0 | bis zu 144-fach |
| TGFβ1 | 97.939,0 | 113.418,3 | 13.067 | 82.3000,0 | bis zu 80-fach |
| VEGF | 508,6 | 307,7 | 114,1 | 1.694,0 | bis zu 12-fach |

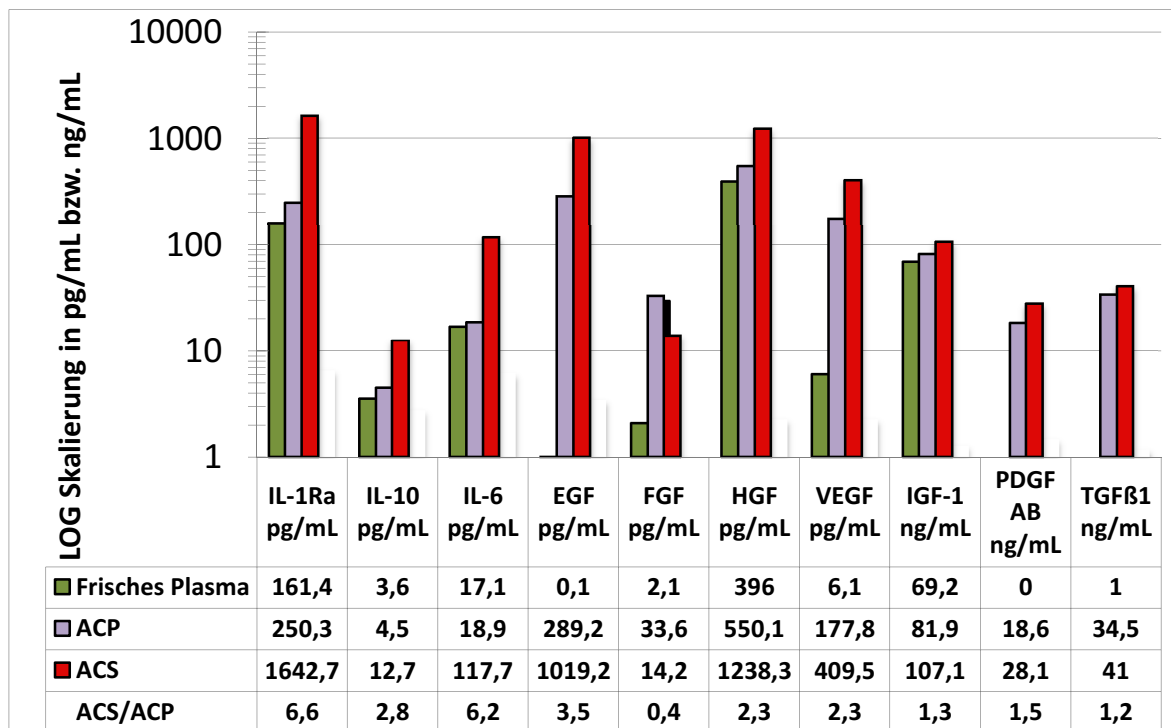
Legende Tab.7: (nach Wehling et al.¹⁶¹ und Meijer et al.¹⁵⁶). Mittelwerte der im ACS vorhandenen Zytokine und Wachstumsfaktoren einer Stichprobe (n=74) nach der Aufarbeitung. SD = Standard Deviation, Standardabweichung. *Steigerungsrate im Vergleich mit den Mittelwerten in unbehandeltem venösem Vollblut. pg=Picogramm. pg=picogramm. * IGF gemessen in ng=Nanogramm/ml. Gemessen mit Quantikine Colorimetric ELISA Sandwich Assays von R and D Systems.

Inhaltsstoffe im Vergleich zu weiteren autologen Blutprodukten/ -derivaten

Eine weitere Untersuchung in Bezug auf die Inhaltsstoffe wurde aktuell an der Hochschule Bonn-Rhein-Sieg (Fachbereich angewandte Naturwissenschaften) von Weisshaar und Gaji durchgeführt¹⁵⁸. Hierbei wurden die Konzentrationen ausgewählter Signalproteine und Wachstumsfaktoren in unbehandeltem Plasma (*fresh cell free plasma*) mit den Konzentrationen im ACS und dem ACP (als PRP vermarktes, autologes, konditioniertes Plasma, Fa. Arthrex Biosystems, Frechen) verglichen (*Abbildung 4*).

In den Ergebnissen zeigte sich, dass durch den Bearbeitungsprozess deutliche Konzentrationssteigerungen der untersuchten Proteine im Vergleich zu nativem Plasma zu messen waren. Im Vergleich mit dem ACP war die Konzentration aller Zytokinantagonisten bzw. anti-inflammatorischer Zytokine im ACS höher (IL-1RA: 6,6-fach; IL-10: 2,8-fach; IL-6: 6,2-fach). Auch bei den Wachstumsfaktoren zeigten sich höhere Werte im ACS (EGF: 3,5-fach; HGF: 2,3-fach; IGF-1: 1,3-fach; PDGF-AB: 1,5-fach; TGF-β1: 1,2-fach; VEGF: 2,3-fach). Die einzige Ausnahme davon bildete der Wachstumsfaktor FGF (0,4-fach im ACS im Vergleich zum ACP).

Abbildung 4. Konzentration ausgewählter Effektorproteine in nativem Plasma, ACS, und ACP



Legende Abb. 4: pg=picogramm. ng=nanogramm. Konzentrationen gemessen durch ELISA (R&D Systems, USA).

Vergleich ACS mit anderen autologen Blutprodukten

Weitere Besonderheiten und Unterschiede der Therapie mit ACS im Vergleich zu anderen autologen Blutzubereitungen (insbesondere PRP-Präparationen) werden in *Tabelle 8* aufgeführt:

Tabelle 8. Vergleich ACS mit *Platelet-Rich Plasma* Präparaten

| | ACS | PRP |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inhaltsstoffe (Hauptbestandteile) | Wachstumsfaktoren plus anti-inflammatorische Zytokine | Wachstumsfaktoren |
| Blutabnahme-system | (Orthokin EOT-) Blutabnahmespritze 10 ml, gefüllt mit Glaskugeln definierter Oberfläche, Form und Anzahl | mehrere Systeme von verschiedenen Herstellern; Standard: 10 ml, keine besondere Eigenschaften des Blutabnahmesystems* |
| Blutabnahme | Einmalig, 40-60 ml venöses Vollblut | Jedes Mal vor Therapie(1 bis 5 mal**), je 10 ml venöses Vollblut |
| Prinzip und Technik | nach Inkubation und Zentrifugation → Anreicherung von diversen Blutbestandteilen inkl. Interleukin 1 Rez.antagonisten (IL-1Ra) und Wachstumsfaktoren im Serum. | nach Zentrifugation und Abtrennung der Erythrozyten → Bereitstellung von konzentrierten Thrombozyten (Cave: Konzentration abhängig von verwendetem System) |
| Inkubation | Ja, da physiko-chemische Interaktionen stattfinden müssen | Nein |
| de novo Prod. akt. Subst. ? | teilweise (s.o.) | nein, reine Aufkonzentration |
| Equipment | Inkubator, Zentrifuge, Gefrierschrank | Zentrifuge |
| Dauer der Aufarbeitung | ~ 15 - 20 Minuten (incl. Zentrifugationszeit) | ~ 15 - 20 Minuten (incl. Zentrifugationszeit) |
| Verfügbarkeit | nach 6-9 stündiger Inkubation | sofort nach Zentrifugation |
| Fremdmaterial | Nein, rein autolog | evtl. ACD-A zur Gerinnungshemmung, Thrombin (Cave: Hepatitis u. HIV, da heterolog!) |
| Lagerung | Gefrierschrank bei mind. -18° C. | nicht möglich |
| Sicherheit bei Injektionen | Injektionen obligat durch sterilen Bakterienfilter | keine (wg. der Thrombozyten → kein Filter möglich) |

Legende Tab. 8: ACD-A=Anticoagulant Citrate Dextrose Solution, Solution A. * Im Gegensatz zur Funktion des Blutabnehmeröhrchens als Katalysator im Rahmen der ACS Therapie dienen die einzelne PRP Systeme allein als Behältnis im dem durch Membranen, Filter und Schlauchsysteme eine Aufkonzentration der Inhaltsstoffe unter Vermeidung störender Blutfraktionen (z.B. Leukozyten) erfolgt. ** je nach verwendetem System.

3.1.1 Klinische Erfahrung in der Behandlung der OA

Zum Zeitpunkt der Studienplanung und Durchführung existierten wenige präklinische Ergebnisse aus Tierversuchen und Fallserien aus nicht-randomisierten Anwendungsbeobachtungen (AWB). Im Rahmen einer prospektiven, unverblindeten Anwendungsbeobachtung¹⁶² waren seit der Einführung von ACS rund 1000 behandelte Kniegelenke, d.h. etwa 6000 Injektionen analysiert worden. Als Messinstrumente wurden, wie in der hier vorliegenden Studie, ebenfalls die VAS, der WOMAC-Index und die Patientenzufriedenheit verwendet (siehe *Kapitel 3.2*). In dieser AWB berichteten 70-75% der Probanden über eine 50 bis 100 %ige Schmerzbesserung im WOMAC und in der VAS nach drei Monaten. Nach dreieinhalb Jahren traf dies für 40% der Probanden zu.

Die vorliegende Arbeit ist die **erste kontrollierte, klinische Studie** zur Anwendung der ACS-Therapie bei der OA des Kniegelenkes. Mittlerweile (2014) sind eine ganze Reihe weiterer Studien durchgeführt und publiziert (siehe *Diskussion*). Weitere Ergebnisse, auch aus anderen Studien bei verschiedenen Indikationen, finden sich im Anhang. Hier folgt eine kurze Beschreibung verfügbarer Daten aus OA-Tiermodellen zu Studienbeginn:

2007 wurde eine kontrollierte Tierstudie von Frisbie et al.¹⁶³ an der Universität Colorado, USA zum Einsatz von ACS (IRAP, s.o.) in der Behandlung der OA von Pferden (mittleres Karpalgelenk) publiziert. Bei diesen Pferden wurde operativ eine OA im Gelenk induziert (mittels *chip lesion*, einem künstlich erzeugten, freien Gelenkkörper) und anschließend sind die Pferde mit entweder 4 Injektionen ACS oder NaCl behandelt worden. Nach 10 Wochen sind die Pferde anhand standardisierter, klinischer Erhebungsinstrumente und die entsprechenden Gelenke histologisch untersucht worden. Die mit ACS behandelten Pferde zeigten dabei signifikant bessere Werte bei den Lahmheitsparametern und eine signifikante Reduktion der Hyperplasie der Synovialmembran (jedes $p < 0,05$). Trends ($p < 0,10$) für bessere Werte waren außerdem in der Beurteilung der Immunohistochemie zu erkennen. Im Verlauf der Studien traten keine unerwünschten Wirkungen (Ereignisse) auf.

3.2 Messinstrumente für klinische Studien der Osteoarthritis (OA)

Verschiedene Fachgesellschaften haben Empfehlungen bezüglich der in OA-Studien zu erhebenden Messkriterien und deren Messinstrumente ausgesprochen^{164,165}. Für die OA wurden als wichtige Kernkriterien Schmerz, Funktion, allgemeine Befindlichkeit und bildgebende Diagnostik (bei einer Studiendauer von mindestens einem Jahr) angesehen. Weiterhin werden eine Messung der Lebensqualität und ein Gesamturteil des Probanden gefordert. Die in der vorliegenden Studie gewählten Messinstrumente orientieren sich an den auch heute noch gültigen Empfehlungen zur Methodik von OA-Studien und werden in den folgenden Abschnitten aufgeführt. Die Beurteilung, welcher Grad der Verbesserung einer klinisch relevanten Verbesserung entspricht, wird in der Fachliteratur diskutiert¹⁶⁶⁻¹⁶⁸. Empfehlungen für minimale, klinisch relevante Unterschiede werden bei den einzelnen Messinstrumenten aufgelistet.

3.2.1 WOMAC-Arthrose-Index

Zur Erfassung der oben definierten Kriterien wird unter anderem der *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis-Index* (WOMAC-Score) genutzt. Mit Hilfe des WOMAC-Scores wird eine Zustandserfassung durchgeführt, die auf einem kombinierten Funktions-, Steifigkeits- und Schmerzscore mit 24 Fragen basiert. Fünf Fragen beziehen sich auf die Schmerzintensität, zwei weitere auf die Gelenksteifigkeit und die restlichen 17 Fragen auf die Gelenkfunktion (*Activity of Daily Life* – ADL). Der WOMAC-Index ist ein weit verbreitetes und anerkanntes Messinstrument, das sowohl von der FDA (amerikanische Food and Drug Administration), der EMEA (European Medicines Agency) als auch vom ACR (American College of Rheumatology) zur Evaluierung der Hauptzielkriterien im Rahmen von OA-Studien akzeptiert wird. Bei Verwendung des WOMAC-Scores können die Ergebnisse dieser Studie auch mit den Ergebnissen anderer großer Studien verglichen werden.

Im Rahmen dieser Studie wird eine validierte deutsche Version verwendet (WOMAC VA 3.0/3.1-Version)¹⁶⁹. Die im Original verwendete visuelle Analogskala zur Schmerzerfassung wird hierbei durch eine numerische Gradierungsskala mit einem Wertebereich von 0-10 ersetzt. Um eine Vergleichbarkeit mit anderen Messinstrumenten herzustellen werden die Einzelwerte dann innerhalb der drei Kategorien (Schmerz, Steifigkeit und Funktion) zuerst addiert und anschließend in einen Mittelwert umgerechnet. Niedrige Werte zeigen dabei geringe, hohe Werte starke Schmerzen oder Schwierigkeiten an. In der Literatur sind widersprüchliche Angaben zu finden, welche Abnahme im WOMAC als klinisch signifikant angesehen werden kann¹⁶⁶. Im Rahmen dieser Arbeit wurde a priori eine Verbesserung über 20 Prozent im WOMAC-Gesamtscore (WOMAC_{gesamt}) als Therapieerfolg definiert.

3.2.2 Visuelle Analogskala (VAS)

Die VAS wird als zuverlässige und sensitive, jedoch subjektive Beurteilungsmöglichkeit für den Gelenkschmerz gewählt^{170,171}. Allerdings läge der Vorteil nach Fuchs und Friedrich¹⁷² in der „universellen und untersucherunabhängigen Anwendbarkeit bei unterschiedlichen Knieschädigungen“ (vgl. auch⁷⁵). Die VAS-Skala wird durch den Probanden durch Markierung auf einer 100 mm-Skala ausgefüllt. So entspricht bei einer 100 mm- Strecke die 0 mm-Marke der absoluten Schmerzfreiheit und die 100 mm-Marke einem als unerträglich empfundenen Schmerz. Dabei enthält jede VAS-Skala genaue Erklärungen zur Benutzung. Von klinischer Signifikanz wird ab einer Verbesserung von 20 mm (Median, bezogen auf eine 100 mm-VAS) gesprochen. Im Rahmen dieser Studie wurde ein Erfolg anhand einer Verbesserung um über 50% (verglichen mit den Ausgangswerten) definiert.

3.2.3 GPA - Global Patient Assessment (GPA)

Die Zufriedenheit mit der Wirksamkeit ihrer OA-Therapie wird mit Hilfe folgender Frage durch die Probanden beurteilt: *”Wie beurteilen Sie heute die Wirksamkeit Ihrer Behandlung der Gonarthrose? Bitte vergeben Sie eine Note zwischen 1 und 6. (Sehr gut(1); gut(2); befriedigend(3); ausreichend(4); mangelhaft(5); ungenügend(6)”*). Anhand einer Meta-Analyse von 150 randomisierten, klinischen Studien bei akutem Schmerz untersuchten Collins et al.¹⁷³ die Wertigkeit des Global Patient Assessment (GPA) und kamen zu dem Schluss, dass die GPA-Bewertung der Therapie mit ”sehr gut”, ”gut” oder „befriedigend“ mit komplexen Schmerzintensitätsparametern, wie sie in Metaanalysen über Schmerzstudien standardmäßig benutzt werden, sehr gut korrelierte. Es stellte sich heraus, dass das im GPA erhobene Urteil sogar aussagekräftiger für das Gesamtbefinden der Probanden war als die reine Schmerzintensität, da beim GPA auch andere Einflussfaktoren, wie die Funktionalität oder Unerwünschte Ereignisse in die Beurteilung einfließen. Als klinisch relevanter Erfolg gelten dabei die Noten von sehr gut bis befriedigend¹⁷³.

3.2.4 SF-8

Der Short-Form (SF) - 8 Health Survey stellt die gekürzte Version eines in der Medical Outcomes Study (MOS) entwickelten, umfassenden Messinstrumentes mit 36 Fragen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität dar. Die 8 Items wurden an der Metrik des längeren SF-36 kalibriert, womit jedes Item des SF-8, wie auch der Summenscores, mit den entsprechenden Ergebnissen des SF-36 in Beziehung gesetzt werden kann. Die Auswertung und Interpretation kann auf Basis der acht Subskalen erfolgen (*Tabelle 9*), weiterhin können diese zu einer körperlichen

und einer psychischen Summenskala zusammengefasst werden. Für die Summenskalen werden die Einzelwerte der acht Subskalen unterschiedlich gewichtet und addiert. Die genaue Beschreibung der Umrechnung und Normierung auf Werte von 0 bis 100 befindet sich in der Referenz¹⁷⁴. Im Gegensatz zu oben genannten Testverfahren zeigen hierbei niedrige Werte eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität als hohe Werte.

Tabelle 9. Erläuterung / Subskalen SF-8

| Skala | Inhalt |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Körperliche Funktionsfähigkeit | Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand körperliche Aktivitäten wie Selbstversorgung, Gehen, Treppen steigen, bücken, heben und mittelschwere oder anstrengende Tätigkeiten einschränkt |
| Körperliche Rollenfunktion | Ausmaß, in dem der körperliche Gesundheitszustand die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigt, z.B. weniger schaffen als gewöhnlich, Einschränkungen in der Art der Aktivität oder Schwierigkeiten bestimmte Aktivitäten auszuführen |
| Körperliche Schmerzen | Ausmaß an Schmerzen und Einfluss auf die normale Arbeit, sowohl im als auch außerhalb des Hauses |
| Allgemeine Gesundheit | Persönliche Beurteilung der Gesundheit, einschließlich aktuellem Gesundheitszustand, zukünftiger Erwartungen und Widerstandfähigkeit gegenüber Erkrankungen |
| Vitalität | Sich Energie-geladen und voller Schwung fühlen versus Müdigkeit und Erschöpfung |
| Soziale Funktionsfähigkeit | Ausmaß, in dem die körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme normale soziale Aktivitäten beeinträchtigen |
| Emotionale Rollenfunktion | Ausmaß, in dem emotionale Probleme die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigen; u. a. weniger Zeit aufbringen, weniger schaffen und nicht so sorgfältig wie früher arbeiten |
| Psychisches Wohlbefinden | Allgemeine psychische Gesundheit, Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle, allgemeine positive Gestimmtheit |

Legende Tab. 9. Skalen des SF-8 (vgl auch Handbuch [Manual]¹⁷⁴ und Handanweisung¹⁷⁵)

3.3 Klinische Studie

3.3.1 Studiendesign RCT

Prospektive, randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie im dreiarmigen Parallelgruppen-Design mit Verum- und Placebokontrolle. Es bestand dabei eine Verblindung der Probanden wie auch der Interviewer/Prüfarzte bezüglich der Therapie (sog. „*masked observer*“).

3.3.2 Probandenkollektiv

Einschlusskriterien

- Alter über 30 Jahre, unterschriebene Einverständniserklärung des Probanden
- chronischer Knieschmerz über mindestens 3 Monate gemäß den ACR- Kriterien¹⁷⁶
- röntgenologische Zeichen einer ein- oder beidseitigen Gonarthrose⁴¹ nach Kellgren und Lawrence (Grad 2 oder 3)
- Normalwerte bei der Blutabnahme (= klinisch nichtrelevante Veränderungen der Laborparameter: kleines Blutbild, Na, K, Ca, GOT, GPT, γ -GT, Kreatinin)
- Mindest-Schmerzmaß von 50 mm (auf VAS von 0-100 mm)

Ausschlusskriterien

❖ Erkrankungen:

- Systemische Erkrankungen des Bewegungsapparates (Rheumatoide Arthritis, Gicht, Psoriasisarthropathie)
- Knochentumoren, Metastasen oder tumorähnliche Läsionen in unmittelbarer Nähe zum behandelten Gelenk
- Frakturereignis innerhalb der letzten drei Monate
- Akute bakterielle Entzündung des betroffenen Kniegelenkes
- Erkrankungen (internistisch oder onkologisch) mit Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit (NYHA >II)
- Gerinnungsstörungen
- Osteonekrosen des betroffenen Kniegelenkes

Ein früherer chirurgischer Eingriff an dem Knie, welches Gegenstand der Studie sein sollte, war kein Ausschlusskriterium, vorausgesetzt er lag mindestens 3 Monate vor der ersten Injektion.

❖ **Behandlungen:**

- Therapie des betroffenen Gelenkes mit einer der drei Studienmedikationen aufgrund von OA-Beschwerden im Zeitraum der letzten sechs Monate
- Aktuell therapiebedürftige psychiatrische Erkrankungen
- Laufende Kortisontherapie aufgrund anderer Erkrankungen

❖ **Sonstiges:**

- Schwangerschaft oder stillende Probandinnen
- Drogenabhängigkeit (Alkohol, Analgetika, Opiate, etc.)
- Kommunikationsmängel (Unfähigkeit den Instruktionen im Rahmen der Studie wegen mangelnder Sprachkenntnis, Demenz oder Zeitmangel Folge zu leisten).

Krankheiten, die bereits vor Beginn der Studie bestanden, wurden bei den Ein- oder Ausschlusskriterien registriert und vermerkt. Erkrankungen, die sich während der laufenden Studie neu manifestierten, wurden als Unerwünschte Ereignisse (UE) dokumentiert.

3.3.3 Radiologische Testverfahren

Kellgren & Lawrence Skala

Um eine objektivierbare Einteilung des Krankheitsgeschehens zu erfassen, wurden radiologische Untersuchungen durchgeführt. Deren Ziel war es, OA-bedingte radiologische Veränderungen anhand einer standardisierten und somit vergleichbaren Einteilung zu erfassen. Als Bewertungsschema dazu diente die Kellgren & Lawrence Skala (K/L Skala/Score)⁴¹. Der K/L-Score wurde mithilfe radiologischer Aufnahmen ermittelt (herkömmliche a.p.-Aufnahme im Stehen), die maximal ein Jahr alt sein durften. Probanden, die bei Einschluss in die Studie einen Scorewert von 2 oder 3 aufwiesen, waren für eine Teilnahme an der Studie geeignet. Die Weite des Gelenkspalts wurde nicht gemessen, da dies sowohl eine weitere Strahlenbelastung zur Folge gehabt hätte und darüber hinaus in der Fachliteratur darauf hingewiesen wird, dass radiologische Veränderungen erst in längeren Studien mit einer Dauer von 18 bis 24 Monaten sichtbar würden. Der primär geplante 6-monatige Nachuntersuchungszeitraum der vorliegenden Studie war also zu kurz, um valide und belastbare Daten sammeln und Effekte feststellen zu können¹⁷⁷.

3.3.4 Zeitlicher Verlauf eines Probanden

Dieser Abschnitt gliedert die Schritte der Studie für den einzelnen Probanden und die notwendige Dokumentation (*Tabelle 10*): Die Besuche der ambulanten Probanden fanden im Rahmen der RCT

am sog. „Screeningtag“ (= Baseline = Tag 0 minus mindestens 2 Wochen, s.u.), ab Tag 0 sechsmal zu therapeutischen Zwecken und dann 7, 13 und 26 Wochen nach der letzten Studieninjektion statt. Nach der Aufnahme in die Studie begann eine zweiwöchige Auswaschphase, in der zuvor eingenommene Schmerzmittel zur OA-Behandlung abgesetzt werden mussten. Während dieser Zeit wurde das ACS zunächst hergestellt und (vor der Freigabe) infektionsserologisch untersucht. Sämtliche Studienbehandlungen wurden dann zweimal wöchentlich in drei aufeinander folgenden Wochen durchgeführt. Bei den Probanden, die alle Injektionen erhielten, betrug die Gesamtdauer der RCT somit 31 Wochen.

Zweijahres-Nachuntersuchung

Alle Probanden, welche die 6 Monate der RCT regulär beendeten und bei denen es zu keinen schwerwiegenden Verletzungen des Studienprotokolls gekommen war (*According-to-protocol* - ATP-Population, s.u.), wurden erneut in das Studienzentrum einbestellt und 2 Jahre nach der letzten Studieninjektion im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie mit einem neuen verblindeten Beobachter nachuntersucht. Diese Nachuntersuchung wurde durchgeführt, um feststellen zu können, ob nach 2 Jahren noch therapeutische Effekte vorhanden waren und welche Probanden anschließend eine Begleit-medikation oder eine zusätzliche Behandlung gebraucht hatten.

Tabelle 10. Zeitlicher Verlauf der Studienmaßnahmen

| | Screening Baseline | Auswasch- phase | Tag 0/ Start der i.a. Injektionen | Follow-up | | | |
|--------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------|------------------|------------|------------|--------|
| | mindestens 2 Wochen vor Tag 0 | -2 bis -1.Wo | Tag 0. bis 3.Wo | 7. Wo* | 13. Wo* | 26. Wo* | 2 J.** |
| Screening/ Erster Arztkontakt | X | | | | | | |
| Information und Probandenaufklärung | X | | | | | | |
| Randomisierung | X | | | | | | |
| Blutabnahme | X | | | | | | |
| Absetzen Begleitmedikation | | X | X | X | X | X | |
| Injektionen | | | X | | | | |
| Outcome Fragebogen | X | | | X | X | X | X |
| UE Bericht (wenn nötig) | | | X | X | X | X | X |
| Abschlussuntersuchung | | | | | | X | X |

Legende Tab.10: Prüfplan und zeitliche Abfolge der einzelnen Studienschritte. Nach der Studienaufnahme folgte eine zweiwöchige Auswaschphase (Produktion des ACS, serologische Freigabe) und anschließend begann die dreiwöchige Phase der Studieninjektionen. * 7., 13. und 26. Wochen nach der letzten Studieninjektion fanden die jeweiligen Visiten/Interviews im Rahmen der RCT statt. Daher ergibt sich eine Gesamtstudiendauer pro Patienten/Probanden von 31 Wochen. ** Fortsetzung als offene Nachuntersuchung („*masked observer*“).

3.3.5 Verblindung

Verblindung der Probanden:

Die Probanden/-innen waren bezüglich der applizierten Substanz verblindet.

Verblindung der behandelnden Ärzte:

Die behandelnden Ärzte konnten nicht verblindet sein, da sich die unterschiedlichen Therapieformen in Handhabung, Färbung und Viskosität der Substanzen unterscheiden (Hyaluronsäure benötigt einen völlig anderen Stempeldruck beim Spritzen als Kochsalzlösung; das ACS wird durch einen Bakterienfilter injiziert).

Verblindung des Interviewers/ des Prüfarztes:

Die Interviewer/ Prüfarzte waren bezüglich der applizierten Substanz verblindet (sogenannter „masked observer“).

3.3.6 Randomisierung:

Die Randomisierung zu einer der 3 Gruppen (ACS, HA oder Kochsalzlösung) erfolgte extern im ACS-herstellenden Labor (Orthogen Therapeutics GmbH, Düsseldorf) durch Erstellung einer Liste von Zufallszahlen (Rancode® der Firma IDV, München), welche die Abfolge von ACS-, Hyaluronsäure- und NaCl-Medikation festlegte. Diese Mitarbeiter waren ansonsten an der Studie nicht beteiligt. Erfüllte der Proband am Tag 0 alle Einschlusskriterien und traf keines der Ausschlusskriterien zu, so wurde er an diesem Tag randomisiert. Die Vergabe der Randomisierungsnummern erfolgte dabei in aufsteigender Reihenfolge.

3.3.7 Treatment - Behandlungen

Behandlungsart:

Die Studie umfasste nur eine Behandlungsart, nämlich eine intraartikuläre Injektion von drei unterschiedlichen Substanzen: Injektionstherapie mit ACS, mit Hyaluronsäure und mit Kochsalzlösung. Die Durchführung der intraartikulären Injektionen in das Kniegelenk erfolgte nach den Richtlinien der DGOU (Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie)⁶⁸. Nach Aufsuchen der Injektionsstelle durch Palpation der exakten Lokalisation erfolgte die intraartikuläre Injektion mit sterilen Kanülen. Eine sterile 21-Gauge-Nadel wurde anterolateral in das Gelenk eingeführt und eventuell vorhandene Synovialflüssigkeit aspiriert, um eine Verdünnung der Prüfsubstanzen 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. Bei Erkrankung beider Knie wurde in allen Fällen das schmerzhaftere Knie behandelt.

3.3.7.1 Behandlungsdauer: Therapiefrequenz:

Bei **allen Probanden** wurden mithilfe spezieller Blutabnahmeröhrchen (Fa. Orthogen, Düsseldorf, Deutschland) 50 ml Vollblut abgenommen und entsprechend der Herstellerangaben aufgearbeitet (siehe SOP im Anhang). Die Proben derjenigen Probanden, die Injektionen mit der Kochsalzlösung oder mit HA bekamen, wurden im Labor verworfen.

Alle Injektionen bei den einzelnen Probanden sind innerhalb von 3 Wochen durchgeführt worden. Dabei musste mindestens ein Tag Pause zwischen zwei Behandlungen liegen und zwei Behandlungen pro Woche stattfinden. Die Probanden der Placebogruppe erhielten eine Injektion mit 2ml Kochsalzlösung (NaCl; isoton) pro Woche. Die Probanden der HA-Gruppe bekamen einmal wöchentlich eine Injektion mit 2ml einer 1%-igen HA-Lösung (HYA-Ject®, Ormed, Freiburg, Deutschland). Die Studienteilnehmer, die ACS erhielten, hatten ebenfalls 6 Termine, bekamen jedoch jedes Mal eine Injektion mit ACS. Damit jedem Probanden die gleiche Aufmerksamkeit zukommen konnte und alle Probanden den gleichen Aufwand und die gleiche Anzahl an Arztkontakte hatten, wurde bei den Probanden, bei denen HA oder Placebo (NaCl) injiziert wurde, ein zusätzlicher Behandlungstermin pro Woche eingerichtet, bei dem Heparin Natrium Gel (als nicht-aktive Substanz) auf das betroffene Kniegelenk appliziert wurde. Um die Verblindung in Bezug auf die applizierte Substanz zu gewährleisten, wurde den Probanden und dem Interviewer/Prüfarzt mitgeteilt, dass man durch die Verwendung unterschiedlicher Injektionsschemata herausfinden wollte (sozusagen als Studie in der Studie), welche Anzahl von Injektionen die Beste sei. Darüber hinaus wurde in der elektronischen Patientenakte jeder Termin als Injektionstermin bezeichnet.

3.3.8 Begleittherapien / Rescue Medikation

Als Begleittherapie durften alle Probanden Schuhzurichtungen wie z.B. eine Schuhaußenranderhöhung bei Varus-Gonarthrose oder einen Gehstock erhalten. Um den Schweregrad der Schmerzen beurteilen zu können, wurden Analgetika und antiinflammatorisch wirkende Medikamente vor dem Beginn der Behandlung abgesetzt (s.o.). Es war den Probanden gestattet, bis zu 4 g/Tag Paracetamol (Acetaminophen) als sogenannte „Rescue“-Medikation einzunehmen.

Für alle Probanden explizit **ausgeschlossen** waren:

- Orale oder anderweitige Einnahme von Kortikoiden oder NSAR,
- anderweitige intraartikuläre oder intramuskuläre Injektionen zur Therapie von Erkrankungen des Bewegungsapparates,
- Akupunktur.

Physikalische Begleittherapien

In der Studienphase war die Weiterführung physikalischer Therapien wie Krankengymnastik, Elektrotherapie, Massagen, Hydrotherapie oder Thermotherapie möglich, sofern diese Behandlungen in ihrer Art und Häufigkeit vor und während des Studienverlaufs konstant gehalten wurden.

3.3.9 Studienabbruch-Kriterien

Der Proband hatte das Recht jederzeit sein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie zurückzuziehen oder die Studie abzubrechen. Darüber hinaus führten die Verletzung der Ein- oder Ausschlusskriterien und folgende Protokollverletzungen zum Ausschluss des jeweiligen Probanden:

- Nichteinhalten der Mindestanzahl der jeweiligen Behandlungssitzungen,
- Durchführung von, im Protokoll ausgeschlossenen, Therapiemaßnahmen (mangelnde Wirksamkeit, Therapieversager),
- Nicht-Einhalten der im Protokoll vorgesehenen Dosierungsangaben in der Behandlungsphase,
- Wiederholte Weigerung des Probanden zu weiteren Visiten zu erscheinen,
- Kommunikationsabbruch: Proband ist telefonisch nach wiederholten (mehr als 10) Versuchen nicht erreichbar.

In allen Fällen wurde versucht die Abschlussdatenerhebung durchzuführen und die Zielkriterien zu dokumentieren.

3.3.10 Studienpopulationen

***Gescreente* (verfügbare) Probanden**

Als *gescreent* galten alle Probanden, die in die *Screening*-Liste des Prüfarztordners („*Investigator's File*“) aufgenommen wurden.

Intention-To-Treat-Population – ITT

Die *Intention-To-Treat*-Population umfasste alle diejenigen Probanden, die randomisiert und damit in die Prüfmedikationsphase aufgenommen worden sind und mindestens eine Injektion erhalten haben.

According-To-Protocol-Population ATP (bzw. PP = per protocol)

Probanden, welche die Studie ohne Protokollverstöße abgeschlossen haben, gehörten zur ATP-Population.

3.3.11 Hauptzielparameter - *Primary Endpoints*

Von allen Probanden wurden bei den Studienvisiten jeweils ein WOMAC-, die VAS und der SF-8-Fragebogen ausgefüllt. Nur bei den *Follow-up*-Visiten nach Therapieende wurde die Patientenzufriedenheit mit dem GPA abgefragt (siehe auch Kapitel 2.2).

- Erstes Hauptzielkriterium war der therapeutische Erfolg basierend auf dem *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC_{gesamt})¹⁷⁸, wobei eine Verbesserung um 20 % vom Ausgangswert vor Therapie zum Endwert 13 und 26 Wochen nach Therapiebeginn als Therapieerfolg gewertet wurde¹⁷⁹.
- Zweites Hauptzielkriterium war der therapeutische Erfolg basierend auf der visuellen Analogskala (VAS), wobei eine Verbesserung um 50 % vom Ausgangswert vor Therapie zum Endwert 13 und 26 Wochen nach Therapiebeginn als Therapieerfolg gewertet wurde.
- Drittes Hauptzielkriterium war die Erfolgsrate basierend auf dem Global Patient Assessment (GPA) 13 und 26 Wochen nach Therapiebeginn, wobei eine Verbesserung durch die Wertung 1, 2 oder 3 auf der 6-Punkte-Skala (Schulnotensystem) definiert war.

3.3.12 Nebenzielparameter – *Secondary Endpoints*

- Therapieerfolg gemessen an der Veränderung des WOMAC-Gesamtcores: Ausgangswert versus Erhebung (Score) nach 7 Wochen,
- Therapieerfolg gemessen an der Veränderung der WOMAC-Unterkategorien für Schmerz, Steifigkeit und Funktion: Ausgangswert versus Ergebnis (Score) nach 7, 13 und 26 Wochen,
- SF-8: Therapieerfolg gemessen an der Veränderung in den einzelnen Befindlichkeitsprofilen sowie körperlichen und psychischen Summenscore nach 7, 13 und 26 Wochen in Bezug auf den Ausgangswert,

- Therapieerfolg gemessen an der Veränderung des Global Patient Assessment (GPA) nach 7 Wochen; Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen,
- Analgetika Verbrauch,
- Anzahl Unerwünschter Ereignisse insgesamt, Anzahl schwerer Unerwünschter Ereignisse.

3.3.13 Fallzahlabstimmung / Poweranalyse

Die Fallzahl wurde so bestimmt, dass auch nach Ausfall von ca. 25% Probanden die Power für das multiple Testproblem bei jedem einzelnen Test mindestens 80% erreicht. Die Fallzahlbestimmung wurde mit dem Programm nQuery Advisor Version 4.0 durchgeführt (Elashoff 2000). Hierbei wurde angenommen, dass die Erfolgsquote bei NaCl 30%, bei HA 50% und bei ACS 70% beträgt. Die geringste Power sollten dabei die Einzelvergleiche von NaCl gegen HA bzw. HA gegen ACS haben, die jeweils zum Niveau 0,05 getestet wurden. Für eine Power der Einzeltests von 80% waren somit 103 Probanden in jeder Gruppe notwendig.

3.3.14 Statistische Verfahren

Die abschließende Auswertung wurde nach dem *Intention-To-Treat*-Ansatz (ITT) anhand der Daten aller behandelten Probanden durchgeführt. Nach dem *According-to-protocol*-Ansatz (ATP) wurden in einer separaten Analyse die voll auswertbaren Probanden zusätzlich ausgewertet. Die Hauptzielkriterien wurden induktiv, die Nebenkriterien deskriptiv ausgewertet. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha=5\%$ (zweiseitig) festgesetzt. Die verwendeten statistischen Methoden dienen der Darstellung der Datenqualität, Homogenität der Behandlungsgruppen sowie der Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlungen¹⁸⁰.

Behandlung von fehlenden Daten und Studienabbruchern

Falls nach Randomisierung eine Behandlung durchgeführt und der Ergebnisbogen ausgefüllt worden war, wurden die Daten als Endwert gewertet und in die Endwertanalyse integriert, auch wenn der Proband danach die Zustimmung zur weiteren Teilnahme an der Studie verweigerte (*Last observation carried forward* [LOCF] bei der Dateneingabe). Gleiches galt für spätere Zeitpunkte eines Studienabbruchs. Lagen die Hauptzielkriterien in der 26. Woche nicht vor, wurde der Proband als *Drop-out* gewertet. Ein *Drop-out* galt bei der Auswertung des Hauptzielkriteriums ebenfalls als Therapieversager. Alle *Drop-outs* wurden in die ITT-Analyse integriert. Alle Protokollverletzungen wurden mit der Studienleitung und den verantwortlichen Biometrikern diskutiert und auf ihre Eignung für die Studiauswertung getestet.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Studie

4.1.1 Ethische und rechtliche Aspekte

Als ethische Grundlage dieser Studie galten die Regeln der Deklaration von Helsinki in ihrer derzeit in Deutschland gültigen Fassung aus Edinburgh von 2000 sowie die Prinzipien der *Good Clinical Practice* (GCP). Die Studie wurde unter Berücksichtigung aller notwendigen moralischen, ethischen, wissenschaftlichen und rechtlichen Prinzipien durchgeführt (Stand zu Studienbeginn im Oktober 2003). Das Studienprotokoll wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Düsseldorf (interne Studiennummer: 1988) vorgelegt und von dort positiv bewertet (Votum vom 02.06.2003). Für die Erweiterung (Zweijahresnachuntersuchung) wurde ein weiterer Antrag am 05.07.2005 gestellt und von der Kommission am 22.07.2005 bewilligt. Die Studie wurde beim zuständigen Regierungspräsidium in Düsseldorf angezeigt und im Internet auf der Webseite www.controlled-trials.com offiziell registriert (ISRCTN 71311752). Zum Schutz der Probanden vor gesundheitlichen Folgen und eventuellen Nebenwirkungen der Prüfpräparate wurde eine spezielle Probandenversicherung abgeschlossen (Allianz/ Vereinte-Versicherungsgesellschaft; Kaiser-Wilhelm-Ring 31; 50672 Köln. Nummer des Versicherungsvertrages: GHA 40/0446/1081438).

4.1.2 Durchführung

Die Aufnahme der Probanden in die Studie wurde nach einem persönlichen Vorstellungstermin mit Anamnese, klinischer Untersuchung und Begutachtung der Röntgenbilder beschlossen. Die Probanden wurden über die Natur der Studie mündlich und schriftlich in Kenntnis gesetzt und bekamen zudem ausführliches Informationsmaterial, ein Patiententagebuch mit Verhaltensregeln und Notfall-Rufnummern. Das Einverständnis zur Studienteilnahme wurde auf einem Einverständniserklärungsbogen schriftlich fixiert und mit einer separaten Unterschrift erklärten sich die Probanden damit einverstanden, dass ihre Daten zur Qualitätskontrolle der Studie von unabhängigen Gutachtern (Monitore einer *Contract Research Organisation* - CRO) auf Plausibilität und innere Logik geprüft (auditiert) werden durften. Zur Wahrung des Datenschutzes wurden persönliche Daten nur in pseudonymisierter Form zur biometrische Berechnung weitergegeben. Rückschlüsse auf die Identität der einzelnen Probanden waren dem Sponsor und den Biometrikern nicht möglich.

Die RCT wurde in der Zeit vom 08.10.2003 (Screeningvisite des ersten Studienprobanden) bis 22.03.2005 (Abschlussvisite des letzten Probanden) im Zentrum für Molekulare Orthopädie in Düsseldorf durchgeführt. Ein großer Vorteil dieser Praxis ist, dass man dort über eine räumlich getrennte Therapieabteilung verfügt (anderes Stockwerk bzw. anderer Gebäudetrakt), so dass die Probanden separat zu den Injektionsterminen erscheinen konnten. Unerwünschte Ereignisse konnten dagegen schnell an die entsprechenden Stellen weitergeleitet werden. Der Interviewer/Prüfarzt (C.M.) war zum Zeitpunkt der Studiendurchführung wissenschaftlicher Hochschulassistent der Orthopädischen Klinik der Heinrich-Heine Universität und somit nicht an den Behandlungsabläufen in der Praxis beteiligt.

Die Rekrutierung der Probanden fand auf unterschiedlichen Wegen statt: Orthopäden (Niedergelassene und Kliniken), Chirurgen und Allgemeinärzte im Großraum Nordrheinwestfalen überprüften anhand eines Vorscreeningbogens, ob ein Proband eventuell für die Studie in Frage käme und stellten diese dann vor. Nachdem die Zahl der in die Studie aufgenommenen Probanden zu Studienbeginn nur langsam anstieg, konnten durch verschiedene redaktionelle Beiträge (keine Anzeigen) in der regionalen Presse und einen Aufruf zur Studienteilnahme weitere Probanden gewonnen werden. Diese Option war schon vorab im Studienprotokoll niedergeschrieben und war von der Ethik-Kommission genehmigt worden.

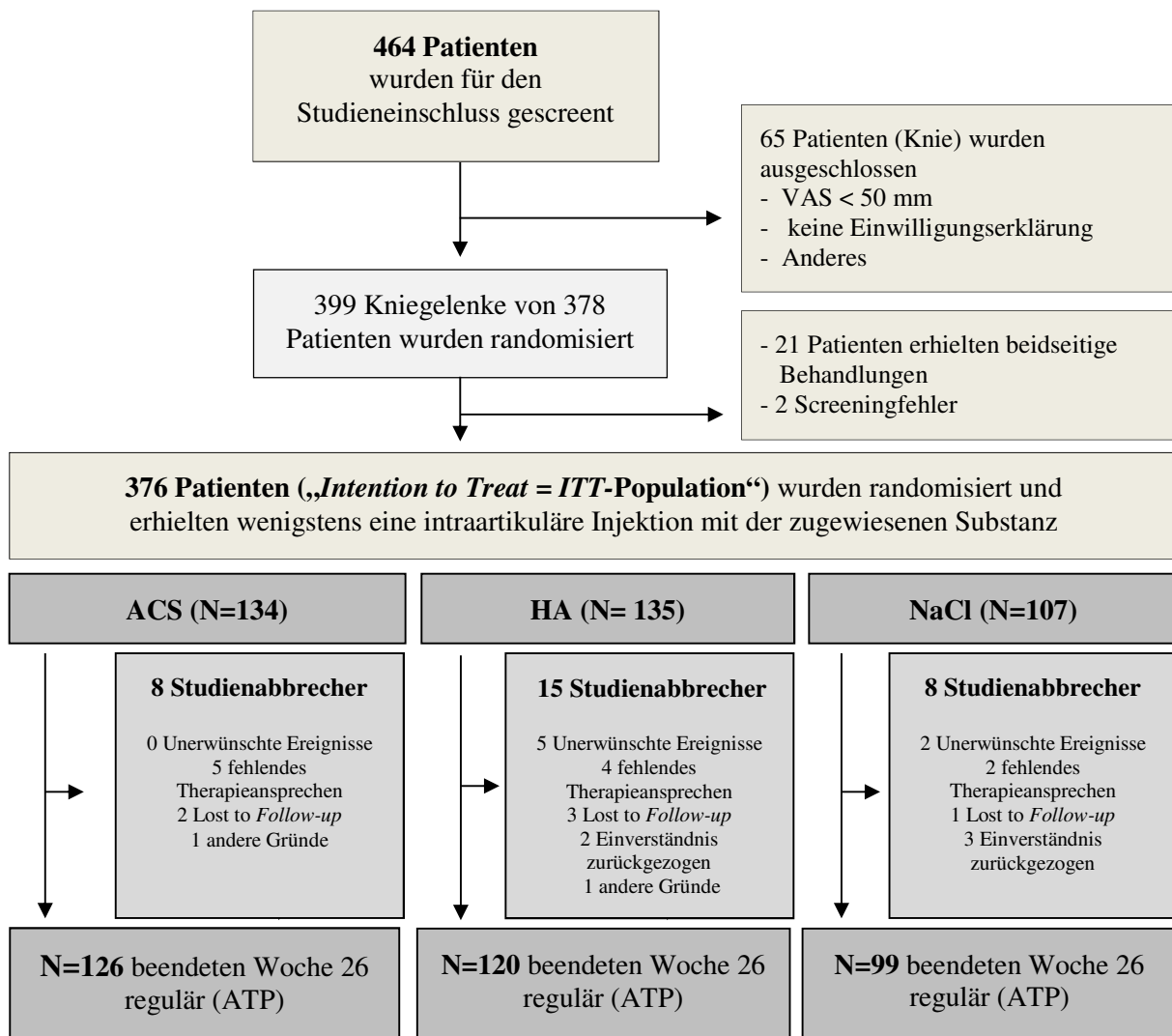
Screening der Probanden

Am Tag des ersten Besuches wurden die demographischen Basisdaten und Baselinewerte erhoben. Wenn ein Proband geeignet erschien, wurde direkt die Blutentnahme durchgeführt. Insgesamt wurden direkt nach der Blutentnahme 464 fortlaufende Randomisierungsnummern vergeben (*Abbildung 5*). Bei 65 Probanden stellte sich jedoch nachträglich heraus, dass Einschlusskriterien fehlten oder Ausschlusskriterien vorlagen. Die häufigsten Gründe für eine Nichtaufnahme waren ein zu geringer VAS-Schmerzwert, mangelnde Einwilligung zur Studienteilnahme und freie Therapiewahl, sowie auffällige Laborparameter (klinisch relevant veränderte Werte im kleinen Blutbild). Weil diese Probanden jedoch nach der Blutentnahme zu keiner weiteren studienrelevanten Maßnahme untersucht und befragt werden sollten und auch keine einzige Injektion erhalten haben, werden diese Probanden als Screeningfehler (*screening failures*) betrachtet.

Nach Durchführung der Abschlusssitzung (*blind review meeting*) wurde in einer gemeinsamen Sitzung mit Biometrikern der CRO beschlossen weitere insgesamt 23 Datensätze herauszurechnen. Einige Probanden wurden 3 bis 6 Monate nach der Behandlung des ersten Knies erneut in die Studie aufgenommen und erhielten weitere Injektionen in das andere (kontralaterale) Knie. Für

diese 21 Probanden wurden 42 Randomisierungsnummern vergeben: 16mal ACS, 12mal HA und 14mal NaCl. Doppelte Studienaufnahmen kamen also in allen drei Gruppen etwa gleich häufig vor. Unterschiedliche Prüfpräparate wie beim ersten Durchgang erhielten dabei 12 Probanden, während 9 Probanden im zweiten Durchlauf wieder die gleiche Therapie erhielten. Die hintereinander folgende Behandlung beider Knie war zwar konform zum Studienprotokoll, jedoch wurde das Bias-Risiko als zu hoch eingeschätzt. Zwei weitere Probanden wurden von der statistischen Auswertung ausgeschlossen (je ein Patient mit ACS und HA), nachdem in der Injektionsphase festgestellt wurde, dass Ausschlusskriterien vorlagen (falsche Angabe beim Alter, Syphiliserkrankung).

Abbildung 5. Das Consort Flowchart



Legende Abb.5: Disposition der Studienteilnehmer sowie Häufigkeiten und Gründe für das Ausscheiden (*Drop-out*). Randomisierte und behandelte Probanden = *ITT-Population* = 376 Probanden; Studienende ohne Protokollverstoß am Studienende = *According-to-protocol-* (ATP-) *Population* = 345 Probanden.

4.1.3 Studienabbrecher – *Drop-outs*

Insgesamt mussten 31 Probanden (8,2 %) wegen unterschiedlicher Gründe aus der Studie ausgeschlossen werden. Wegen mangelnder Wirksamkeit brachen insgesamt 12 Probanden die Studie vorzeitig ab. Fünf der Studienabbrecher waren aus der ACS-, 5 aus der HA- und 3 aus der NaCl-Gruppe. Die Unterschiede waren statistisch nicht auffällig ($p>0,05$).

Insgesamt gab es in der ACS-Gruppe 8 *Drop-outs* (6 %). Bei 5 Probanden wurde eine zusätzliche Begleittherapie mittels operativer Behandlung bzw. der Einsatz von NSAR eingeleitet. Zwei Probanden waren telefonisch oder auf dem Postweg nicht mehr zu erreichen. Ein Proband schied aus sonstigen Gründen aus. Demgegenüber schieden 15 Probanden (11 %) in der HA-Behandlungsgruppe aus. Auffällig ist hier die Anzahl der Probanden, die aufgrund von Unerwünschten Ereignissen (UE) aus der Studie ausgeschlossen werden mussten (s.u.).

Wegen Unerwünschter Ereignisse mussten insgesamt 7 Probanden die Studie vorzeitig beenden (s.u.). Kein Proband war dabei aus der ACS-Gruppe, 5 Probanden aus der HA- und 2 Probanden aus der NaCl-Gruppe. Die Häufigkeit der *Drop-outs* in der ACS-Gruppe (6 %) war mit der NaCl-Gruppe (8,4 %; jeweils 8 Probanden) vergleichbar (*Abbildung 5*).

4.1.4 Randomisierung

Bei der Randomisierung (im herstellenden Labor, s.o.) wurden durch die Benutzung einer älteren Randomisierungsliste die ersten 90 Probanden zunächst nur auf 2 Therapiegruppen (ACS und HA im Verhältnis 1:1) verteilt. Nachdem dieser Fehler bemerkt worden war, wurde in einem Treffen der Studienleiter, Prüfärzte und Biometriker die Rückkehr zum primären Studienplan mit drei Behandlungsarmen beschlossen. Um am Ende der Studie eine 1:1:1 Gruppen-Randomisierung zu erreichen musste fortan im 2. Block nicht balanciert randomisiert (3:3:4) werden. Bei Studien-Ende sollten so drei gleich große Gruppen entstehen. Es fanden keine Zwischenanalysen statt. Es musste keine α -Justierung durchgeführt werden. Das Design blieb so wie im Prüfplan beschrieben. Somit war die Entscheidung zur Rückkehr zum Prüfplan nicht datengesteuert. Durch eine anschließende „Mini“-Metaanalyse konnte der Nachweis der Strukturgleichheit beider Studienblöcke erbracht werden. Das bedeutet, dass es in beiden Studienblöcken in Bezug auf Baselinedaten wie Alter, Geschlecht, sowie bei sämtlichen Erhebungsinstrumenten (Scores) keine statistisch auffälligen Unterschiede gab (Daten hier nicht gezeigt). Damit konnten die Daten zur finalen statistischen Auswertung gepoolt werden.

Laut Poweranalyse waren 103 auswertbare Probanden pro Gruppe für die angestrebte Power von über 80% notwendig. Nachdem absehbar war, dass die *Drop-out*-Rate niedriger als die veranschlagten 25% sein würde (tatsächlich 8,2 %) und eine ausreichende Probandenanzahl pro Gruppe erreicht war, wurden, nach rund 400 randomisierten Probanden keine weiteren Probanden

mehr rekrutiert (die Studie beendet), bevor die ursprünglich geplante Endzahl von 420 Probanden erreicht war. Daraus ergibt sich die Diskrepanz in den Gruppengrößen von 143 (ACS) zu 138 (HA) zu 118 (NaCl). Der Vergleich der Ausgangswerte (siehe Kap. 4.3.1, *Tabelle 12 & 13*) zeigt, dass, mit Ausnahme des Alters, in den drei Gruppen eine homogene Verteilung der Probanden erzielt werden konnte.

4.1.5 Qualitätssicherung

GCP-konform wurde vor Studienbeginn ein *Trial Master File* (TMF) beim Sponsor (Orthogen AG, Graf-Adolf-Str. 43, Düsseldorf) sowie *Investigator's Files* (IF) für die Prüfzentren angelegt. Prüfarzte und Laborpersonal wurden vor Studienbeginn über die einzelnen Handlungsabläufe der Studie informiert. Um eine einheitliche Durchführung verschiedener Arbeitsvorgänge sicher zu stellen, wurden schriftliche *Standard Operating Procedures* (SOP) erstellt. Die in den Laboratorien durchgeführten Routineuntersuchungen der Blutwerte sind durch die regelmäßige Teilnahme an Ringversuchen validiert worden. Die entsprechenden Zertifikate wurden im *Trial Master File* abgelegt. Retrospektiv fand eine zusätzliche Qualitätssicherung statt, um sicherzustellen, dass die Daten und die berichteten Ergebnisse glaubwürdig und korrekt sind und dass die Rechte und die Integrität sowie die Vertraulichkeit der Identität der Prüfungsteilnehmer geschützt wurden (vgl. ICH-GCP-Leitlinie¹⁸¹). Dabei wurden von einer externen *Contract Research Organisation* (CRO) die Informationen aus Originalaufzeichnungen und beglaubigten Kopien der Originalaufzeichnungen (*source data*) auditiert.

Compliance

Der Verbrauch an Paracetamol und weiteren Begleittherapien wurden durch Eintrag im Patiententagebuch sowie gezielte Befragungen bei den Studienvisiten kontrolliert. Wie man anhand der geringen *Drop-out-Rate* (~8 %) ersehen kann, ist die Compliance-Rate in dieser Studie als sehr hoch einzuschätzen.

Verblindung

Während der Studie sind keine Unregelmäßigkeiten aufgetreten, die Rückschlüsse auf eine unzureichende Verblindung von Probanden oder Interviewer zulassen. Die einzige Ausnahme von der Verblindung bildeten Probanden, bei denen aufgrund eines Unerwünschten Ereignisses (UE) weiterführende Maßnahmen zur Therapie ergriffen und dadurch die Studie abgebrochen werden musste. Bei allen weiteren Probanden war keine vorzeitige Entblindung notwendig geworden.

Eine Befragung zur Verblindung am Ende der Studie zeigte, dass die Mehrzahl der Probanden keine Vermutung darüber hatten, welcher der drei Therapieformen sie zugeteilt waren (siehe Anhang; Bogen: Zuwendung und Verblindung, Daten nicht gezeigt). Die Anzahl der Probanden, die aufgrund ihrer subjektiven Einschätzung die richtige Vermutung hatten, war in allen drei Gruppen sehr gering. Nach Abschluss der RCT wurden die Probanden zusätzlich befragt, ob sie vom aufnehmenden, vom injizierenden Arzt oder vom Interviewer (Prüfarzt) erfahren hätten, mit welcher Therapie sie behandelt würden. Kein Proband hatte es demzufolge erfahren.

4.1.6 Datenmanagement

Alle zu erhebenden Daten wurden in chronologisch geordneten Probanden-/Patientenordnern (*Case Report Forms - CRF*), einer elektronischen Patientenakte und schließlich in MS-Excel-Dateien erfasst. Es wurde eine separate Datenbank für die Erfassung der Unerwünschten Ereignisse (UE) angelegt. Anschließend wurden die Daten miteinander abgeglichen, mögliche Diskrepanzen zwischen den Datentabellen durch erneute Durchsicht der Patientenordner geklärt und an die Biometriker der CRO weitergeleitet. Dort wurden die Tabellen in das statistische Analysesystem SPSS importiert. Nach Durchführung der Datenbankabschlusssitzung (*blind review meeting*), bei der mit den Leitern der klinischen Prüfung, den Biometrikern und den Monitoren ohne Kenntnis des Randomisierungscode offene Fragen geklärt wurden, konnte die Datenbank geschlossen werden. Nach dem Schließen der Datenbank wurden keine Änderungen mehr vorgenommen.

4.1.7 Studienauswertung und Abschlussbericht

Die statistischen Auswertungen wurden durch Biometriker von *Contract Research Organisationen* (CROs) durchgeführt. Die Ergebnisse der Studie wurden von diesen in biometrischen Berichten in Form von Tabellen und Graphiken dargestellt und kommentiert. Die Festlegung der Populationen erfolgte nach dem Schließen der Datenbank in gemeinsamer Absprache mit den Leitern der klinischen Prüfung und den Biometrikern der CRO.

Ermittlung der Wirksamkeit

Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS für Windows (Version 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Unterschiede wurden als statistisch signifikant bewertet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ betrug. Wie im Studienprotokoll vorgesehen wurden die Hauptzielkriterien induktiv ausgewertet. Zusätzlich zum Protokoll wurden auch die Nebenzielkriterien nicht nur deskriptiv, sondern auch induktiv ausgewertet.

Verwendete statistische Tests

Bei stetigen oder ordinalskalierten Parametern wurde der Kruskal-Wallis-Test gewählt. Normalverteilte Parameter wurden anhand von Chi-Quadrat-Tests verglichen. Die Gruppenvergleiche vor Therapiebeginn dienen der Illustration der Ergebnisse und sind nicht induktiv zu interpretieren. Die Gruppenhomogenität wurde durch die Berechnung der Verteilung der einzelnen Merkmale „Schmerzausprägung, Geschlechtsverteilung, etc.“ überprüft und nachgewiesen.

Die Hauptzielkriterien wurden durch eine zweifaktorielle ANOVA ausgewertet, wobei die Gruppenzugehörigkeit als klassische Kovariable einbezogen wurde. Ergänzend wurde der zeitliche Verlauf und die Entwicklung der Schmerzwerte mit einem Allgemeinen Linearen Modell (ALM) für sich wiederholende Messungen (*repeated-measures*-Modell) berechnet. Der Zeitpunkt der Datenerhebung galt dabei als *within-subjects-factor*, die Gruppenzugehörigkeit und der Ausgangswert (Baseline) als *between-subjects-factor*. Für die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den SF-8 wurde ein ANCOVA Modell an die Daten angepasst, wobei neben der Gruppenzugehörigkeit als klassische Kovariable die Ausgangswerte (lineare Kovariable) einbezogen wurden.

Alle Unerwünschten Ereignisse (UE) wurden einzeln aufgeführt und verglichen. Die Auswertung zielte auf einen Vergleich der Häufigkeiten ab. Für die Auswertung der UE wurden der Cochran-Mantel-Haenszel-Test (Anzahl der betroffenen Probanden) und der Friedman-Test (Häufigkeit pro Proband) verwendet. Der Fehler 1. Art wurde jeweils auf 5 % (zweiseitig) gesetzt.

4.2 Ergebnisse der Wirksamkeitsparameter

Die vorliegende Studie muss man in zwei Teilbereiche unterteilen: Zunächst war gemäß Studienprotokoll eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) für 6 Monate doppelt verblindet („*masked observer*“) durchgeführt worden und anschließend wurden noch zusätzlich Untersuchungsergebnisse nach 2 Jahren erhoben (entblindete Probanden, aber verblindeter [neuer] Untersucher/Interviewer). Da eine doppelblinde RCT weit höheren wissenschaftlichen Ansprüchen genügt als eine einfache, prospektive Nachuntersuchung findet im Folgenden eine gesonderte Ergebnisdarstellung beider Phasen der klinischen Studie statt:

4.3 Ergebnisse der RCT (6 Monate)

4.3.1 Demographische Basisdaten

Tabelle 11 gibt eine Zusammenfassung über die erfassten demographischen und anamnestischen Basisdaten. Eine genaue Erläuterung folgt in den nachfolgenden Abschnitten.

Insgesamt wurden 376 Probanden endgültig in die Studie aufgenommen und bildeten die ITT-Population (s. *Abbildung 5*). 134 wurden mit ACS, 135 mit Hyaluronsäure behandelt und 107 mit NaCl (physiologische Kochsalzlösung). Dabei waren 169 Probanden männlich und 207 weiblich. Vergleicht man die geschlechtsspezifische Verteilung in den 3 Behandlungsgruppen, so zeigt sich in der ACS und HA-Gruppe ein etwas höherer Anteil männlicher Probanden als in der NaCl-Gruppe. Die Ergebnisse sind jedoch statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Tabelle 11. Demographische und anamnestische Basisdaten zu Studienbeginn

| Parameter | ACS | HA | NaCl | p-Wert |
|----------------------------|-------------|-------------|-------------|--------|
| Anzahl der Kniegelenke | 134 | 135 | 107 | |
| Geschlecht (w/m) | 65 / 69 | 74 / 61 | 68 / 39 | >0,05 |
| Durchschnittsalter (Jahre) | 53,8 ± 12,2 | 57,4 ± 12,0 | 60,3 ± 10,7 | 0,018 |
| frühere Knieoperation (%) | 59,4 | 58,7 | 60,2 | >0,05 |

Legende Tab. 11: Demographische und anamnestische Basisdaten zu Studienbeginn (ITT-Population). Der angegebene p-Wert beurteilt die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen vor Therapiebeginn. Angegeben sind Mittelwerte, beim Alter zusätzlich die Standardabweichung (SD).

Eine Befragung vor Studienbeginn ergab, dass rund 60 Prozent der Probanden in dem (zu behandelnden) Studienknie operativ vorbehandelt waren (*Tabelle 11*). Die Voroperationen umfassten bereits Jahrzehnte zurückliegende, offene Arthrotomien mit Meniskusresektionen bis hin zu arthroskopischen Gelenkeingriffen. Ein Vergleich der Voroperationen in Bezug auf statistische Unterschiede zwischen den 3 Behandlungsgruppen war unauffällig ($p > 0,05$).

Eine anschließende Stratifizierung und eine Korrelationsanalyse ergaben keine signifikanten Korrelationen zwischen den demographischen Ausgangsdaten (Geschlecht, oder früherer chirurgischer Eingriff am Knie) und dem Behandlungsergebnis.

Das Gesamtdurchschnittsalter der Probanden lag bei 59 Jahren. Bei der Altersverteilung (*Tabelle 11 und 12*) zeigen sich Besonderheiten, die entweder auf die fehlerhafte Randomisierung zu Studienbeginn zurückzuführen ist, oder dieser Unterschied ist zufallsbedingt und hier ist eine Ungleichheit aufgetreten, wie sie bei jedem zwanzigsten Parameter auftritt. Im Mittel sind die Probanden, die mit NaCl behandelt wurden um 6,5 Jahre älter als ACS- Probanden.

Tabelle 12. Statistische Berechnung der Alterserteilung

| Variable | Vergleich | Signifikanz |
|----------|------------|-------------|
| Alter | ACS – NaCl | Ja |
| | ACS – HA | Ja |
| | HA - NaCl | Nein |

Legende Tab.12. Statistische Effekte: Alter.

Eine Abhängigkeit des Therapieerfolges vom Alter des Probanden ist anschließend statistisch untersucht worden: Eine Subanalyse hinsichtlich des Alters (die Altersgruppen, die mit Hilfe von Quartilen und Medianen der Altersverteilung ermittelt wurden, waren 30–48, 49–59, 60–66 und 67–84 Jahre) zeigte bezüglich der Reagibilität zu allen Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Subgruppen (z. B. WOMAC_{gesamt} $p=0,90$; VAS $p=0,84$), d.h. es gab **keinen Zusammenhang zwischen Alter und Behandlungsergebnis**. Aus diesem Grund konnte auch darauf verzichtet werden, diesen Parameter als Kovariable in die statistischen Modelle mit aufzunehmen. Es ist daher anzunehmen, dass wegen der ausreichenden statistischen Power und der großen Fallzahl in den Behandlungsgruppen der informative Wert der klinischen Ergebnisse durch diese Besonderheit nicht eingeschränkt ist.

4.3.2 Basisdaten der Zielparameter

Die Ausgangswerte der Zielparameter der einzelnen Behandlungsgruppen sind in *Tabelle 13* dargestellt. Die drei Gruppen wiesen in allen Zielparametern nahezu identische Werte auf. Eine Analyse auf statistische Signifikanz war unauffällig ($p > 0,05$, Kruskal-Wallis-Test) und zeigt, dass die Behandlungsgruppen gut vergleichbar sind.

Tabelle 13. Demographische und anamnestische Basisdaten zu Studienbeginn

| Parameter | ACS | HA | NaCl | p-Wert |
|--------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|--------|
| WOMAC _{Schmerz} (\bar{X}) | 5,2 ± 2,4 | 4,9 ± 2,1 | 4,9 ± 2,0 | >0,05 |
| WOMAC _{Steifigkeit} (\bar{X}) | 5,6 ± 2,8 | 6,0 ± 2,7 | 5,8 ± 2,8 | >0,05 |
| WOMAC _{Funktion} (\bar{X}) | 5,2 ± 2,4 | 5,2 ± 2,1 | 5,2 ± 2,2 | >0,05 |
| WOMAC _{Gesamt} (\bar{X}) | 5,2 ± 2,3 | 5,2 ± 2,0 | 5,2 ± 2,1 | >0,05 |
| VAS (\bar{X} in mm) | 69,6 ± 13,1 | 68,3 ± 12,8 | 66,3 ± 14,5 | >0,05 |
| SF-8 <i>Physical Component Score</i> | 29,4 ± 6,7 | 28,7 ± 5,7 | 29,5 ± 5,8 | >0,05 |
| SF-8 <i>Mental Component Score</i> | 42,6 ± 11,7 | 43,3 ± 12,1 | 43,8 ± 12,4 | >0,05 |

Legende Tab.13: Ausgangswerte WOMAC (0-10 Punkte; Optimum: 0), VAS (0-100 mm; Optimum: 0 mm) und SF-8 (Normierung 0 auf 100; Optimum: 100). Der angegebene p-Wert beurteilt die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen vor Therapiebeginn. In keinem der Messinstrumente unterschieden sich die drei Behandlungsgruppen zu Therapiebeginn. Angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichung (SD).

4.3.3 Analyse der Wirksamkeitsparameter

Generell ist zu sagen, dass im Verlauf der Studie in allen drei Gruppen, d.h. auch in der HA und NaCl-Gruppe, eine statistisch signifikante Verbesserung bezogen auf die Ausgangswerte aufgezeigt werden konnte. Wie in den *Tabellen 14, 15 und 16* gezeigt wird, veränderten sich alle Ergebniswerte in der ACS-Gruppe am stärksten.

ERGEBNISSE – WIRKSAMKEITSPARAMETER

Tabelle 14. Ergebnisse für den Behandlungserfolg pro Behandlungsgruppe im Zeitverlauf (WOMAC)

| | WOMAC _{Gesamt} | | WOMAC _{Schmerz} | | WOMAC _{Steifigkeit} | | WOMAC _{Funktion} | |
|---------------------|-------------------------|------|--------------------------|------|------------------------------|------|---------------------------|------|
| | Mittelwert | SD | Mittelwert | SD | Mittelwert | SD | Mittelwert | SD |
| ACS (N=134) | | | | | | | | |
| 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 |
| HA (N=135) | | | | | | | | |
| 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 |
| NaCl (N=107) | | | | | | | | |
| 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 |

ERGEBNISSE – WIRKSAMKEITSPARAMETER

Tabelle 15. Ergebnisse für den Behandlungserfolg pro Behandlungsgruppe im Zeitverlauf (VAS und SF-8)

| | Visuelle Analogskala (VAS) | | PCS (SF-8) Physical Component Score | | MCS (SF-8) Mental Component Score | |
|---------------------|----------------------------|------|----------------------------------------|------|--------------------------------------|------|
| | Mittelwert | SD | Mittelwert | SD | Mittelwert | SD |
| ACS (N=134) | | | | | | |
| Ausgangswert | 69,6 | 13,1 | 29,39 | 6,7 | 42,60 | 11,7 |
| Woche 7 | 33,8 | 23,9 | 40,21 | 10,0 | 49,96 | 10,5 |
| Woche 13 | 29,6 | 23,1 | 42,87 | 9,5 | 51,09 | 9,2 |
| Woche 26 | 29,5 | 22,6 | 41,62 | 10,1 | 50,66 | 10,7 |
| HA (N=135) | | | | | | |
| Ausgangswert | 68,3 | 12,8 | 28,65 | 5,7 | 43,25 | 12,1 |
| Woche 7 | 52,6 | 23,2 | 34,57 | 9,1 | 46,50 | 12,5 |
| Woche 13 | 52,1 | 23,0 | 34,66 | 9,4 | 46,43 | 11,2 |
| Woche 26 | 49,3 | 25,9 | 35,62 | 10,1 | 46,51 | 11,5 |
| NaCl (N=107) | | | | | | |
| Ausgangswert | 66,3 | 14,5 | 29,45 | 5,8 | 43,79 | 12,4 |
| Woche 7 | 46,7 | 23,5 | 35,60 | 9,1 | 47,26 | 11,1 |
| Woche 13 | 48,8 | 22,5 | 34,52 | 8,6 | 45,69 | 10,6 |
| Woche 26 | 48,2 | 25,6 | 34,99 | 9,0 | 46,22 | 11,1 |

Legende Tab. 14 und 15.: Anzumerken ist, dass die mit ACS behandelten Probanden zu allen Datenerhebungszeitpunkten signifikant bessere Werte aufwiesen als diejenigen, die mit HA oder NaCl (Kochsalzlösung als Placebo) behandelt wurden, während es zwischen HA und NaCl an keinem Datenerhebungszeitpunkt signifikante Unterschiede gab. (SD = Standardabweichung).

Tabelle 16. Statistische Effekte für die Wirksamkeitsvariablen nach 7, 13 und 26 Wochen

| Variable | P-Wert | Vergleich | Signifikanz |
|--------------------------------------------|--------|------------|-------------|
| WOMAC_{Gesamt} | <0,05 | ACS - NaCl | Ja |
| | | ACS - HA | Ja |
| | | HA - NaCl | Nein |
| WOMAC_{Schmerz} | <0,05 | ACS - NaCl | Ja |
| | | ACS - HA | Ja |
| | | HA - NaCl | Nein |
| WOMAC_{Steifigkeit} | <0,05 | ACS - NaCl | Ja |
| | | ACS - HA | Ja |
| | | HA - NaCl | Nein |
| WOMAC_{Funktion} | <0,05 | ACS - NaCl | Ja |
| | | ACS - HA | Ja |
| | | HA - NaCl | Nein |
| VAS | <0,05 | ACS - NaCl | Ja |
| | | ACS - HA | Ja |
| | | HA - NaCl | Nein |
| SF-8 Physical Component Score (PCS) | <0,05 | ACS - NaCl | Ja |
| | | ACS - HA | Ja |
| | | HA - NaCl | Nein |
| SF-8 Mental Component Score (MCS) | <0,05 | ACS - NaCl | Ja |
| | | ACS - HA | Ja |
| | | HA - NaCl | Nein |

Legende Tab.16: *Follow-up*-Erhebungszeitpunkt minus Ausgangserhebung“ – statistische Effekte für die Wirksamkeitsvariablen (WOMAC, VAS, SF-8).

Analyse der Zielkriterien (WOMAC)

Die Veränderungen im WOMAC_{gesamt} Index sind in *Tabelle 14* dargestellt (Absolutwerte). In der **ACS-Gruppe** ist bereits nach 7 Wochen eine deutliche Schmerzreduktion (minus 2,4 Punkte) zu erkennen, die sich bis zum Studienende sogar noch vergrößert (minus 2,8 Punkte). Der Mittelwert sank von 5,2 Punkten an Tag 0 bereits in der 13. Woche um über 50 % und blieb bis zum Studienende konstant bei diesem niedrigen Wert. Die statistische Auswertung zeigte signifikant niedrigere Werte in der ACS-Gruppe im Gruppenvergleich mit der HA- und der NaCl-Gruppe an allen Zeitpunkten ($p < 0,001$, *Tabelle 16*). In der **Hyaluronsäure-Gruppe** hingegen ist die Verringerung des WOMAC_{gesamt} deutlich geringer ausgeprägt. Im Mittelwert trat eine Reduktion von 5,2 auf 4,0 Punkte auf (Woche 7 und 13). Der stärkste Abfall auf 3,8 Punkte war erst am Ende der Studie nach 6 Monaten zu verzeichnen. Betrachtet man die **NaCl-Gruppe**, so erkennt man innerhalb der 6 Monate eine vergleichbar große Reduktion wie in der HA-Gruppe (von 5,2 auf 3,9 Punkte). Die stärkste Reduktion war hier (mit Werten von 3,8 Punkten) nach 7 Wochen zu verzeichnen, wobei erwähnenswert ist, dass der Wert damit niedriger lag als in der HA-Gruppe.

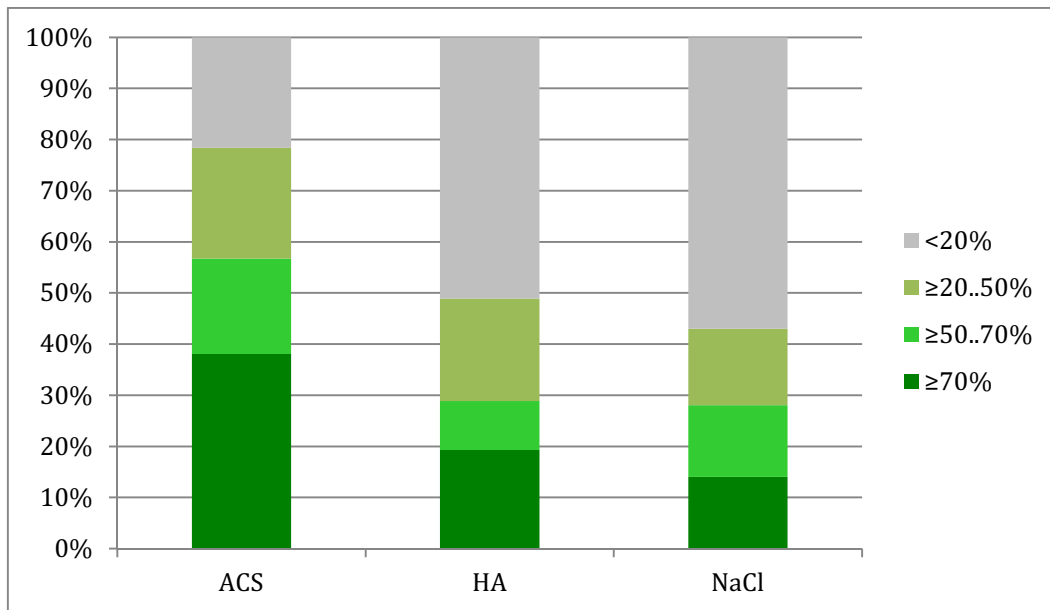
Bei der statistischen Auswertung konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der HA- und der NaCl-Gruppe an den Messzeitpunkten evaluiert werden (jedes $p > 0,05$; alle Vergleiche; alle Zeitpunkte, *Tabelle 16*).

WOMAC als Hauptzielkriterium

Als ein Hauptzielkriterium war im Studienprotokoll der therapeutische Erfolg im WOMAC_{Gesamt} definiert, wobei eine Verbesserung um $\geq 20\%$ vom Ausgangswert vor Therapie zum Endwert 13 und 26 Wochen nach Therapiebeginn als Therapieerfolg (positiver „Responder“) gewertet wurde. Gemäß dieser Anforderung hat im Rahmen dieser Studie nur das ACS mit 78% diesen Wert erreicht und kann so als Therapieerfolg gelten. Mit 48,9% (HA) bzw. 43,0% (NaCl/Placebo) scheitern die Vergleichsgruppen knapp an diesem Grenzwert (*Abbildung 6*).

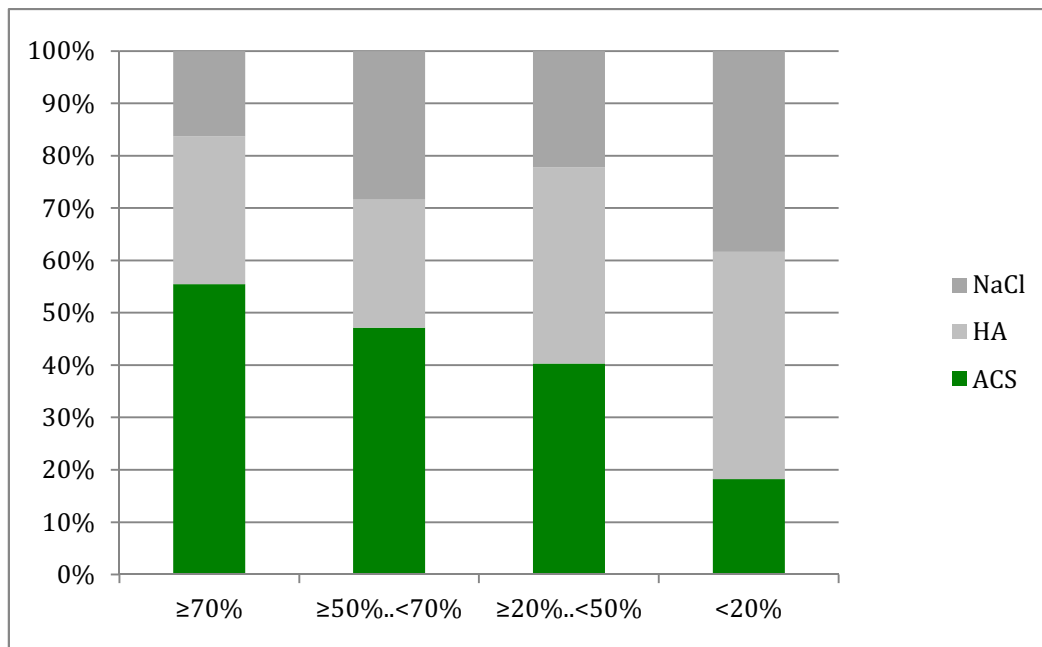
Zur genaueren Aufschlüsselung und zur Einschätzung der klinischen Relevanz der gemessenen Verbesserungen im WOMAC_{Gesamt} wurde eine Einteilung nach der relativen Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert vorgenommen (zusätzlich zu den im Studienprotokoll erwähnten Verfahren). Dabei wurden in Anlehnung an die ACR-Klassifikation¹⁸² diejenigen Probanden, die eine ≥ 20 -, 50- oder 70 %ige Verbesserung angegeben haben, separat erfasst. Als Beispiel sind die Ergebnisse der Abschlussuntersuchung nach 26 Wochen in den folgenden Abbildungen aufgearbeitet. *Abbildung 6* zeigt die relativen Verbesserungen in den Behandlungsgruppen. Zu beachten ist, dass 57% der Probanden der ACS-Gruppe eine Verbesserung um $\geq 50\%$ (farbig unterlegt) erfuhren, während dies für Hyaluronsäure bei 29% und für Kochsalzlösung bei 28% der Fall war. Die Differenz zwischen ACS und den beiden Kontrollgruppen war für alle Vergleiche statistisch signifikant ($p < 0,001$). *Abbildung 7* zeigt die Kategorie der Verbesserung. Betrachtet man z.B. alle Probanden mit ≥ 70 %iger Verbesserung dann zeigt sich, dass hierbei der Hauptanteil von den ACS Probanden (hier farbig unterlegt) gestellt wird.

Abbildung 6. WOMAC_{gesamt}: relative Veränderungen in den Behandlungsgruppen



Legende Abb. 6: Prozentualer Anteil der Probanden in den 3 Behandlungsgruppen mit einer Verbesserung von ≥ 20 , 50 und 70% im WOMAC_{gesamt} gegenüber den Ausgangswerten nach 26 Wochen. Farbige unterlegt sind alle Probanden in den drei Gruppen mit einer mindestens ≥ 20 %igen Reduktion (s.o.) Modifizierte Methode Bellamy et al¹⁶⁶.

Abbildung 7. WOMAC_{gesamt}: relative Veränderungen nach Kategorien



Legende Abb.7: Kategorie der Verbesserung in den 3 Behandlungsgruppen im WOMAC_{gesamt} gegenüber den Ausgangswerten nach 26 Wochen. Farbige unterlegt sind die Anteile der ACS Probanden in der jeweiligen Kategorie. Modifizierte Methode Bellamy et al.¹⁶⁶.

4.3.3.1 Analyse der Zielparameter: Visuelle Analogskala (VAS)

Auch in Bezug auf die VAS konnte, unabhängig von der verwendeten Prüfmedikation, ein statistisch signifikanter Effekt im zeitlichen Verlauf erzielt werden. Auffällig ist hier, dass die Basiswerte der VAS zu Beginn der Studie in allen drei Gruppen mit rund 70 mm (auf einer Skala von 0-100 mm) im Vergleich zu anderen OA-Studien recht hoch lagen (siehe Diskussion). Bei den Folgeerhebungen wurden, analog zum WOMAC, deutliche Unterschiede im Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen sichtbar. In *Abbildung 8* und *Tabelle 15* sind die Mittelwerte, Standardfehler (SE), Standardabweichungen (SD) und die Veränderungen zum Ausgangswert aufgeführt.

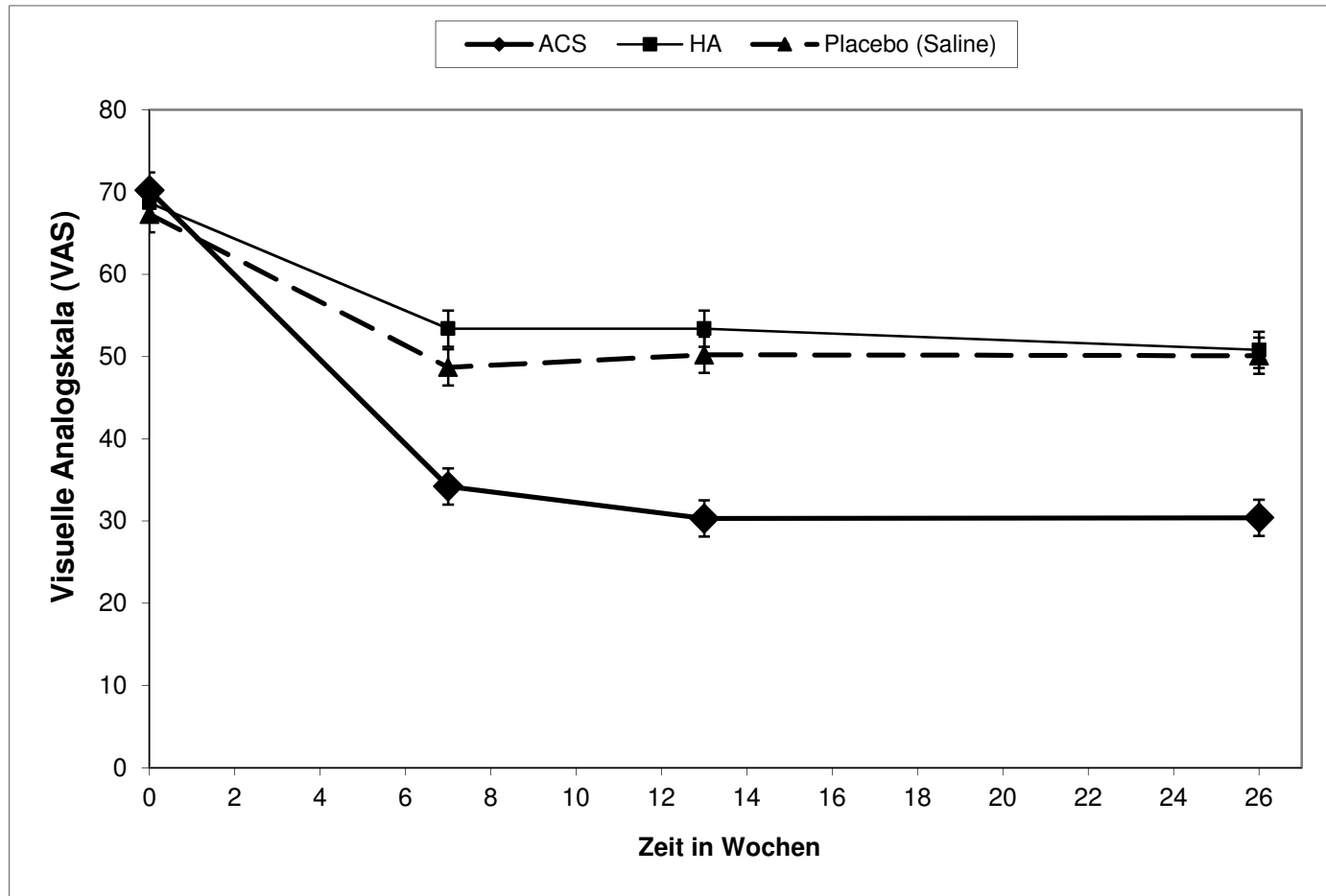
In der ACS-Gruppe waren die Absolutwerte bei allen *Follow-up*-Erhebungen am niedrigsten und die Reduktion im Bezug zu Tag 0 am größten (*Tabelle 15*). Diese Effekte sind bereits vom ersten Messzeitpunkt an festzustellen. Die Gegenüberstellung der VAS-Werte der drei Therapiegruppen zeigte durchgehend eine Überlegenheit der ACS-Gruppe ($p < 0,001$ für alle Vergleiche mit HA oder der Kochsalzlösung nach 7, 13 und 26 Wochen). Nach den ACS-Injektionen sank der Mittelwert für Schmerzen nach von 69,6 mm (Ausgangswert) auf 29,6 mm (Woche 13) und später auf 29,5 mm (Woche 26). Somit war die Reduktion (um rund 57 %) in der ACS-Gruppe mehr als doppelt so groß wie in den Vergleichsgruppen (HA: 27%; NaCl: 27%). Kein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich im Vergleich von HA und NaCl ($p > 0,05$; alle Zeitpunkte, vgl. *Tabelle 16*). Die Absolutwerte in der NaCl-Gruppe lagen bemerkenswerterweise zu allen Zeitpunkten etwas niedriger als in der HA-Gruppe.

VAS als Hauptzielkriterium

Weiteres Hauptzielkriterium war der therapeutische Erfolg basierend auf der visuellen Analogskala (VAS), wobei eine Verbesserung um ≥ 50 Prozent zum Ausgangswert nach 13 und 26 Wochen als Therapieerfolg gewertet wurde.

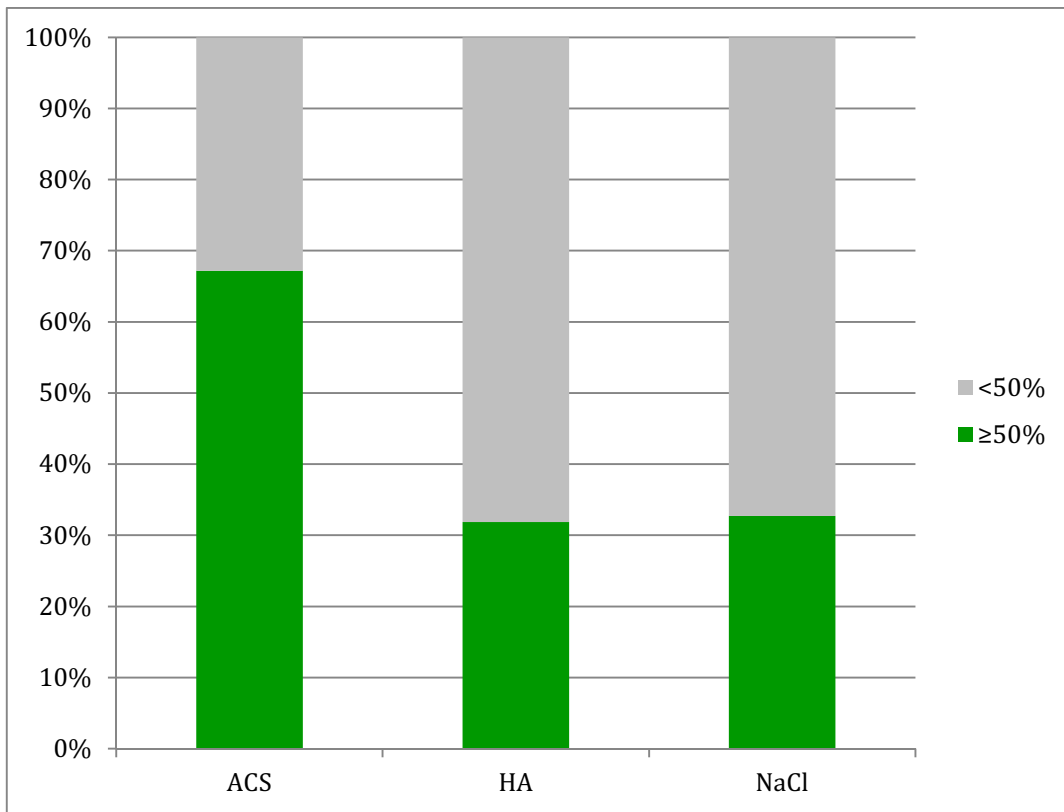
Unter der Behandlung mit ACS gab es an allen Zeitpunkten eine größere Anzahl von Probanden, bei denen es zu dieser Verbesserung kam (*Abbildung 9*: positive „*Responder*“ nach Woche 26: ACS 67 %, HA 32 %, Kochsalzlösung 33 %; jeweils $p < 0,001$ für den Vergleich mit HA und NaCl). Gemäß den - im Studienprotokoll vorab getroffenen - Vorgaben sind nur die Ergebnisse der ACS-Behandlungsgruppe als Therapieerfolg (*Responder*) zu werten, nicht die der HA- und NaCl-Gruppe.

Abbildung 8. Zeitlicher Verlauf: VAS-Werte in den 3 Behandlungsgruppen (ITT Population)



Legende Abb.8: Zeitlicher Verlauf der Absolutwerte der drei Behandlungsgruppen. Die VAS-Werte waren nach den Wochen 7, 13 und 26 in der ACS-Gruppe am niedrigsten. Angegeben sind die Mittelwerte \pm SE (Standardfehler). Für den Gruppenvergleich ACS vs. HA und ACS vs. NaCl ergab sich zu jedem *Follow-up*-Zeitpunkt ein p-Wert $<0,05$, während keine Unterschiede an allen drei Zeitpunkten für den Vergleich HA vs. NaCl gezeigt werden konnten (jeweils $p >0,05$).

Abbildung 9. VAS Responder (Reduktion um >50% nach 6 Monaten)



Legende Abb.9: Prozentsatz der Probanden mit einer $\geq 50\%$ igen Reduktion in der VAS nach 6 Monaten (farbig abgesetzt). Der Anteil der Probanden mit geringerer Reduktion in der VAS ist grau dargestellt. Unter der Behandlung mit ACS gab es eine signifikant größere Anzahl von Probanden. Statistische Effekte: VAS-Responder. $p < 0,05$ für den Vergleich ACS vs. HA und ACS vs. NaCl; $p > 0,05$ für HA vs. NaCl.

4.3.3.1 Analyse der Zielparame-ter: Patientenzufriedenheit – Global Patient Assessment (GPA)

Die Zufriedenheit der Probanden mit der Wirksamkeit der Behandlung wurde zudem mit Hilfe des GPA-Fragebogens (Global Patient Assessment) zum Gesamturteil des Probanden eingeschätzt. Jeder Proband wurde gefragt: „Wie würden Sie in diesem Moment die Wirksamkeit der Behandlung Ihrer Kniearthrose beurteilen?“ Eine klinisch bedeutsame Zufriedenheit war definiert als eine Note von 1 bis 3 auf einer Sechspunkte-Skala, wobei niedrigere Noten bessere Ergebnisse bedeuteten (Tabelle 17).

Tabelle 17. Gesamturteil der Probanden (GPA, Global Patient Assessment)

| | | GPA-Werte (Noten) | | | | | |
|------------------------|-------|-------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Behandlungs- gruppe | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| ACS | Wo 7 | 29 (22%) | 40 (31%) | 26 (20%) | 10 (8%) | 20 (15%) | 6 (5%) |
| | Wo 13 | 29 (22%) | 45 (34%) | 26 (20%) | 12 (9%) | 16 (12%) | 3 (2%) |
| | Wo 26 | 32 (24%) | 36 (27%) | 24 (18%) | 20 (15%) | 15 (11%) | 4 (3%) |
| HA | Wo 7 | 6 (5%) | 26 (21%) | 20 (16%) | 27 (22%) | 35 (28%) | 10 (8%) |
| | Wo 13 | 3 (2%) | 22 (18%) | 27 (22%) | 25 (20%) | 38 (31%) | 9 (7%) |
| | Wo 26 | 9 (7%) | 21 (17%) | 20 (16%) | 26 (21%) | 33 (27%) | 15 (12%) |
| NaCl | Wo 7 | 10 (10%) | 9 (9%) | 22 (22%) | 20 (20%) | 25 (25%) | 15 (15%) |
| | Wo 13 | 9 (9%) | 13 (13%) | 14 (14%) | 20 (20%) | 26 (26%) | 19 (19%) |
| | Wo 26 | 7 (7%) | 15 (15%) | 20 (20%) | 13 (13%) | 27 (27%) | 19 (19%) |

Legende Tab.17: Gesamteinschätzung der Behandlungswirksamkeit als seine Funktion der Zeit und Behandlungsgruppe. Die Probanden wurden gefragt: „Wie würden Sie in diesem Moment die Wirksamkeit der Behandlung Ihrer Osteoarthritis beurteilen?“ Sehr gut (1), gut (2), befriedigend (3), ausreichend (4), mangelhaft (5) oder ungenügend (6). Die Daten beziehen sich auf die Untersuchungszeitpunkte nach den Wochen 7, 13 und 26.

GPA als Hauptzielkriterium

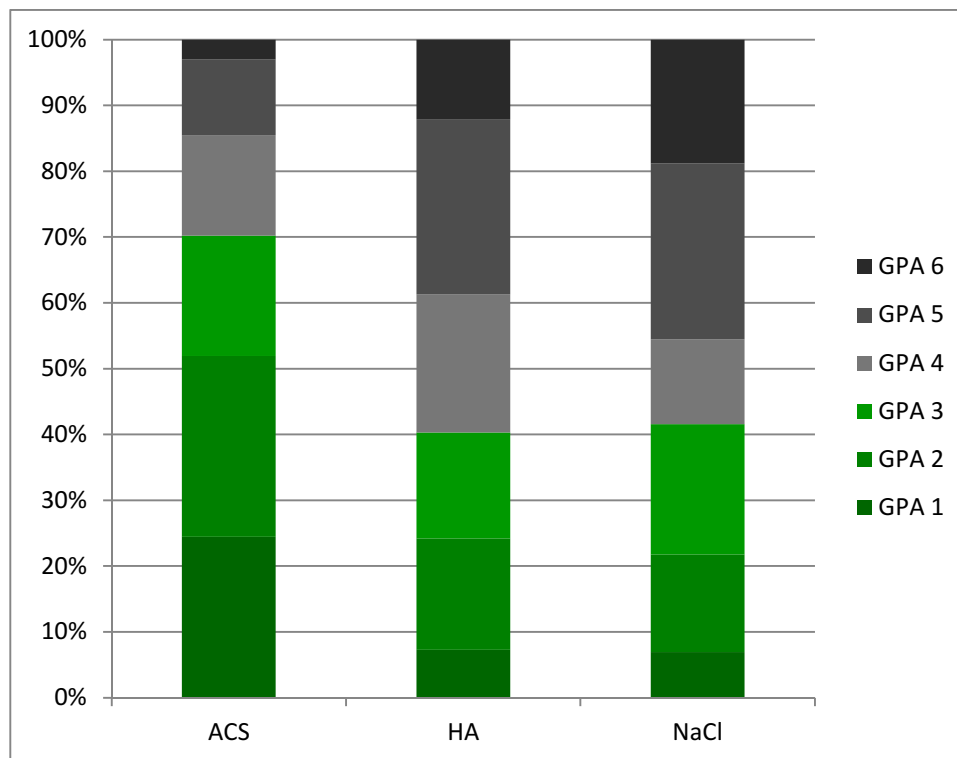
Nach Behandlung mit ACS waren die einzelnen Schulnoten (*Tabelle 17*), als auch die zusammengefassten Daten der Noten von 1 bis 3 (*GPA-Responder* siehe *Abbildung 10*), an allen Nachuntersuchungszeitpunkten signifikant besser (jeweils $p < 0,001$, *Tabelle 18*) als unter der Behandlung mit HA oder der Kochsalzlösung.

Tabelle 18. Statistische Berechnung der Signifikanzen (GPA -Responder)

| Variable | Vergleich | Signifikanz |
|-----------------------------|------------|-------------|
| GPA (nur Noten von 1 bis 3) | ACS - NaCl | Ja |
| | ACS - HA | Ja |
| | HA - NaCl | Nein |

Legende Tab.18: Statistische Effekte: GPA-Responder. $p < 0,05$ für den Vergleich ACS vs. HA und ACS vs. NaCl; $p > 0,05$ für HA vs. NaCl.

Abbildung 10. Patientenzufriedenheit – GPA



Legende Abb.10: GPA-Ergebnisse nach 6 Monaten: Darstellung der Aufteilung der Probanden, die für die Wirksamkeit ihrer Arthrosebehandlung eine Note von sehr gut bis ungenügend vergaben (Schulnotensystem; Optimum 1). Der Prozentanteil der Probanden, die mit der Behandlungswirksamkeit zumindest zufrieden waren (Noten 1 bis 3, farbig abgesetzt) war in der ACS-Gruppe signifikant höher.

4.3.3.1 Nebenzielkriterien

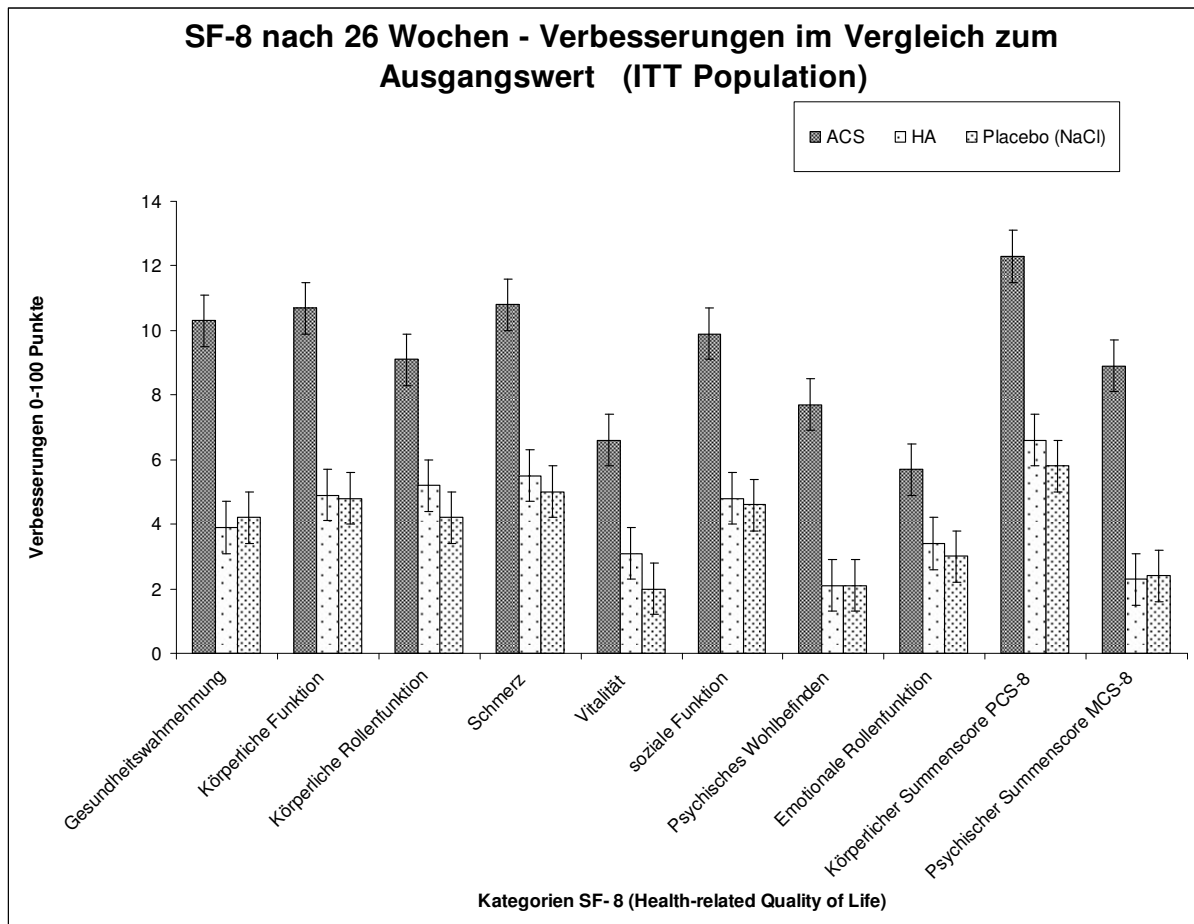
Die Auswertung der (protokollgemäßen) Nebenzielkriterien (WOMAC, VAS und GPA nach 7 Wochen) wurde bereits zur besseren Übersicht und Vergleichbarkeit der Daten im voranstehenden Abschnitt integriert dargestellt. Zusammenfassend zeigt die isolierte Betrachtung der 7-Wochen-Ergebnisse keine Unterschiede zu den nachfolgenden Zeitpunkten.

Lebensqualität erfasst anhand des SF-8

Generell ist auch zu den Auswertungen des SF-8 zu sagen, dass sämtliche Mittelwerte bei den *Follow-up*-Erhebungen positive Werte und damit eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Health-Related Quality of Life* – HRQoL) anzeigten. Diese Effekte waren unabhängig vom verwendeten Studienpräparat. Doch wiesen die einzelnen Gruppen hier im Verlauf der Studie zum Teil die insgesamt größten gemessenen Unterschiede auf. Eine Übersicht über die Veränderungen der Lebensqualität anhand der Summenscores gibt *Tabelle 16*. In *Abbildung 11* sind die Veränderungen der 8 Subskalen des SF-8 nach 26 Wochen graphisch dargestellt.

In allen Dimensionen und den sog. Komponentenscores des SF- 8-Fragebogens war die Behandlung mit ACS mit der stärksten Verbesserung verbunden ($p < 0,001$ für jeden Vergleich). Insbesondere die Werte für die körperliche und die psychische Komponente des SF-8 waren nach der Behandlung mit ACS höher als in jeder Kontrollgruppe ($p < 0,001$ in beiden Fällen, *Tabelle 16* und *17*). Wegen der Komplexität der Daten wird im Folgenden insbesondere auf den körperlichen und den psychischen Summenscore eingegangen. Bei einer Normierung der Werte auf [0-100] sind folgende Veränderungen zu beobachten: im körperlichen Summenscore (Physical Component Score- PCS) kommt es in der ACS-Behandlungsgruppe zu einer Zunahme um 12,2 Punkte nach 26 Wochen, im psychischen Summenscore (Mental Component Score - MCS) betrug der Anstieg 8,1 Punkte. In der HA-Gruppe ist eine Zunahme von 7,0 Punkten (PCS) zu verzeichnen, gegenüber einer Zunahme von 3,3 Punkten in der NaCl-Gruppe. Im psychischen Summenscore (Woche 13) zeigt sich der größte Unterschied in Rahmen dieser Studie zwischen ACS und HA bzw. NaCl. Während der psychische Summenscore (MCS) in der ACS-Behandlungsgruppe um 8,5 Punkte anstieg, konnte bei HA nur ein Anstieg um 3,2 bzw. bei NaCl um 1,9 Punkte dokumentiert werden. Im Vergleich der HA- und NaCl-Gruppe zeigt sich kein einheitliches Bild, welche der beiden Therapiegruppen in den Subskalen des SF-8 besser abschneidet. Jede Gruppe ist in verschiedenen Subskalen der anderen tendenziell überlegen. Die Grenze der statistischen Auffälligkeit (definiert über einen p-Wert unter 5%) wurde dabei nie erreicht.

Abbildung 11. Veränderungen der Werte im Short form- 8 Health Survey (ITT)



Legende Abb.11: Veränderung der Lebensqualität gemäß SF-8-Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) von Tag 0 zu Woche 26 (ITT-Population). Angegeben sind die Differenzen der Mittelwerte der 8 Subskalen bei einer Normierung der Werte auf [0-100]; positive Unterschiede geben eine Verbesserung der Lebensqualität an, negative Unterschiede eine Verschlechterung. Mittelwerte \pm Standardfehler (SE). In allen Dimensionen und den sog. Komponentenscores des SF- 8- war die Behandlung mit ACS mit der stärksten Verbesserung verbunden. Für den Gruppenvergleich ACS vs. HA und ACS vs. NaCl ergab sich jeweils ein p-Wert $<0,05$; während keine Unterschiede für den Vergleich HA vs. Kochsalz NaCl gezeigt werden konnten (jeweils $p>0,05$).

4.3.4 Analyse von Sicherheit und Verträglichkeit

4.3.4.1 Unerwünschte Ereignisse (UE)

Zum Vergleich der Sicherheitsprofile der 3 Gruppen wurden die Unerwünschten Ereignisse (UE) herangezogen. Bei jeder Studiensite wurde gezielt nach UE mit und ohne Zusammenhang zur Applikation der Studienmedikation, nach Begleittherapien, Medikamenteneinnahme, Arbeitsunfähigkeitstagen und sonstigen Arztbesuchen gefragt. Außerdem mussten alle Probanden ein Patiententagebuch führen, in dem alle UE dokumentiert wurden. Jedes UE wurde einzeln dokumentiert und zudem wurde angegeben, ob das Ereignis das (mit der Injektionstherapie behandelte) Knie betraf oder allgemeiner/systemischer Art war (siehe Fragebogen im Anhang). Wie im Protokoll vorgesehen, erfolgte eine Einteilung nach dem Schweregrad in leichte, mäßige und schwere UE. Die Dauer und ergriffenen Maßnahmen bis zur vollständigen Rückbildung der Symptome wurden dokumentiert. Zusätzlich zum Studienprotokoll wurden das Auftreten und die Schwere von 5 verschiedenen Ereignissen/Reaktionen (*Tabelle 19 und 20*) für jeden Probanden erfasst.

Generell ist zu sagen, dass die drei Studienmedikationen gut vertragen wurden. Keiner der Probanden klagte in Zusammenhang mit den Injektionen über generalisierte Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit oder z.B. gastrointestinale Symptome. Die angegebenen Nebenwirkungen umfassten jeweils lokale, auf die Injektion bezogene, unerwünschte Wirkungen wie Druckgefühl, Schwellung, Überwärmung & Rötung, vorübergehende Schmerzverstärkung oder eine Streck- und/oder Beugehemmung (obwohl es sich dabei durchaus um die Symptome der OA gehandelt haben könnte). Nur bei einem Probanden trat ein generalisiertes Hautexanthem auf (s.u.). Im Verlauf der Studie gab es keine Gelenkinfektion.

Das Vorkommen der einzelnen UE, die Häufigkeit und die Schwere wurden zwischen den drei Gruppen verglichen: Am auffälligsten war, dass es keinen Unterschied in der generellen Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines UE zwischen ACS und NaCl gab ($p>0,05$). Der HA-Behandlungsarm hatte die höchste Nebenwirkungsrate insgesamt (38%), während die ACS-Gruppe mit 23 % nicht nur die niedrigste Rate an UE aufwies, sondern auch verhältnismäßig weniger mittelschwere und schwere UE. Die NaCl-Probanden lagen mit 28% dazwischen.

Die Häufigkeit der einzeln untersuchten Parameter war in der ACS-Gruppe niedriger als in der HA und der NaCl-Gruppe (siehe *Tabelle 19*, deskriptiv): Im Vergleich von ACS mit HA wurden statistisch signifikante, niedrigere Werte im Vergleich der insgesamt aufgetretenen Ereignissen ($p=0,01$), sowie bei Überwärmung & Rötung ($p=0,003$), Knieschmerz ($p=0,01$) und Beuge- & Streckdefizit ($p=0,02$) gemessen. ACS unterschied sich von NaCl mit statistisch signifikant niedrigeren Werten in Bezug auf Überwärmung & Rötung ($p=0,046$). Beim Vergleich zwischen HA und NaCl hatte die HA-Gruppe signifikant höhere Raten bei den Knieschmerzen

($p=0,03$). Bei der jeweiligen Dauer der Ereignisse unterschieden sich die drei Gruppen nicht (Daten nicht gezeigt).

4.3.4.2 Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)

Bei keinem der **ACS-Probanden** traten Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse auf. Kein ACS-Proband musste die Studie aufgrund von SUE abbrechen (*Tabelle 20*). Aufgrund von Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen (SUE) mussten 5 Probanden aus der **HA-Gruppe** (3,5%) die Studie abbrechen. Der erste Proband klagte nach der zweiten Injektion über ein juckendes generalisiertes Hautexanthem, welches nach Aussetzen der Medikation innerhalb von einer Woche vollständig abklang. Da es bereits Hinweise auf diese mögliche Nebenwirkung in der Packungsbeilage des verwendeten HA-Präparates gab, wurde dieses Ereignis lediglich als SUE und nicht als SUSAR (*Suspected Unexpected Severe Adverse Reaction*) aufgefasst. Bei drei Probanden musste wegen des Auftretens eines massiven, schmerzhaften Gelenkergusses eine Punktion des Studiengelenkes vorgenommen werden. Dabei wurden jeweils zwischen 30 und 95 ml einer klaren gelblichen Flüssigkeit gewonnen und zur Entzündungsbekämpfung ein Glukokortikoidpräparat injiziert (Triamcinolon 10mg). Die Probanden erhielten NSAR zur Symptomlinderung. Bei der mikrobiologischen Untersuchung konnten jeweils keine Bakterien nachgewiesen werden. Ein fünfter Proband musste wegen der schmerzhaften Symptomatik nach der HA-Injektion sogar kurzfristig stationär behandelt werden, erholte sich jedoch schnell vollständig.

Aus der **NaCl-Gruppe** mussten 2 Probanden (1,9%) nach SUE aus der Studie ausscheiden. Eine massive Schmerzzunahme nach den Studieninjektionen führte dazu, dass diese Probanden zur Beschwerdelinderung auf NSAR zurückgreifen mussten und damit ein Protokollverstoß (Ausschlusskriterium) vorlag.

Die SUE wurden dem Sponsor/Investigator unverzüglich mitgeteilt. SUSARs in Zusammenhang mit der Applikation der Studiensubstanzen sind nicht aufgetreten und folglich nicht dokumentiert worden. Bei Anwendung strengster Definitionskriterien muss noch ein weiterer Proband als SUE behandelt werden, denn bei einer Probandin war in der *Follow-up* Periode eine elektive Vorfußoperation am nicht-behandelten Bein durchgeführt worden. Da es sich dabei ganz offensichtlich um keinen Zusammenhang mit der Applikation einer Prüfsubstanz handelt, wird dieser Fall in der *Tabelle 20* nur als Fußnote erwähnt.

Tabelle 19. Unerwünschte Ereignisse (UE)

| | ACS N= 143 | HA N= 138 | NaCl N= 118 |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|------------------------|
| Prozentzahl der Knie bei denen insgesamt UEs dokumentiert sind* | 23 % | 38 % | 28 % |
| Druck | 17 % | 25 % | 21 % |
| Schwellung | 6 % | 10 % | 8 % |
| Überwärmung + Rötung | 1 % | 9 % | 6 % |
| Knieschmerzen | 9 % | 21 % | 10 % |
| Streck- + Beugehemmung | 8 % | 17 % | 11 % |

Legende Tab. 19: Häufigkeit (%) der Unerwünschten Ereignisse (UE) in Abhängigkeit von der Therapieform. Es traten im Allgemeinen nur lokale unerwünschte Ereignisse in Form von Druckschmerz, Rötung, Schwellung oder Schmerzzunahme unmittelbar nach Applikation der Prüfsubstanz auf. * Bei manchen Probanden wurden mehrere UEs dokumentiert.

Tabelle 20. Schweregrad der Unerwünschten Ereignisse (UE)

| | ACS | HA | NaCl |
|---------------------|------------|-----------|-------------|
| Leicht | 19 % (27) | 28 % (38) | 25 % (29) |
| Mittelschwer | 4 % (6) | 7 % (9) | 1.5 % (2) |
| Schwer (SUE) | 0 % (0) | 4 % (5)* | 1.5 % (2) |
| SUSAR | 0 | 0 | 0 |

Legende Tab. 20: Prozentsatz (und Anzahl) der Knie mit Unerwünschten Ereignissen in Bezug auf den Schweregrad. * plus eine weitere Probandin, die sich einer elektiven Operation am Vorfuß unterzogen hat. SUE=Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; SUSAR= *Suspected Unexpected Severe Adverse Reaction*.

4.3.4.3 Begleitmedikation

Bis zu 4 Gramm Paracetamol pro Tag waren als Bedarfsmedikation (sog. „*rescue-medication*“) zur Behandlung von Schmerzen im behandelten Studienknie zugelassen. Mit 17 % (24 Probanden) war die Zahl in der ACS-Gruppe am geringsten (*Tabelle 21*).

Tabelle 21. Begleitmedikation Paracetamol

| | ACS | HA | NaCl |
|--------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Paracetamol / Acetaminophen | 17 % (23) | 26 % (35) | 31 % (33) |

Legende Tab.21: Gebrauch von zugelassener Bedarfsmedikation. Prozentsatz und Anzahl der Probanden in den drei Behandlungsgruppen, die zusätzlich Paracetamol einnehmen mussten.

4.3.4.4 Zusätzliche Arztbesuche, AU- Tage

In Bezug auf die Anzahl unplanmäßiger, zusätzlicher Arztbesuche zur Behandlung von Störungen des Bewegungsapparates oder die Anzahl (und Veränderung) von Arbeitsunfähigkeitstagen zeigten weder der Vergleich zwischen den Gruppen noch die Veränderungen bei einzelnen Probanden Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Daten nicht gezeigt).

4.3.5 Ergebnisse der ATP-Population (*According-To-Protocol - ATP*):

Insgesamt 345 Probanden schlossen die Studie ohne Protokollverletzung ab und bildeten die ATP-Population. Nach unterschiedlichen Ausschlussgründen (*Abbildung 5*) verblieben 126 Probanden in der ACS-Gruppe, 120 in der HA-Gruppe und 99 in der NaCl-Gruppe.

Die *Tabellen 22 bis 24* zeigen Mittelwerte und Veränderungen der Wirksamkeitsparameter während des Studienverlaufs und Unterschiede sowie statistische Signifikanzen im Gruppenvergleich nach 7, 13 und 26 Wochen in der ATP-Population.

Generell ist zu den Ergebnissen der ATP-Population zu sagen, dass sie sich kaum von denen der ITT-Population unterscheiden. Da allerdings hier die Ergebnisse der Studienabbrecher (*Drop-outs*) nicht mit eingerechnet wurden, zeichnen sich ausnahmslos alle gemessenen Parameter sich durch bessere Werte aus. In der ACS-Behandlungsgruppe beispielsweise steigt die Anzahl der zufriedenen Probanden von 69 Prozent (ITT) auf 70,4 Prozent (ATP) nach 26 Wochen (*Tabelle 25*). Die statistische Berechnung und die Signifikanzen veränderten sich nicht.

Zur allgemeinen Übersicht werden im Folgenden nur die Mittelwerte der Wirksamkeitsparameter und Veränderungen im Vergleich zur Baseline gezeigt. Dabei wird die statistische Berechnung am Beispiel der Unterschiede nach 26 Wochen (Studienende) vorgeführt. Nähere Erläuterungen zu den verwendeten Tests und den statistischen Verfahren finden sich im Ergebnissteil der ITT-Population.

ERGEBNISSE – ATP-POPULATION

Tabelle 22. WOMAC (*According-to-Protocol* – ATP-Population)

| | | WOMAC- Index (11 Punkte- Skala ; Optimum 0 – Maximal 10) | | | | | | | |
|-------------------|--------|-------------------------------------------------------------|---------|----------|----------|-------------------------------------------------------|----------------|------------------|-----------------|
| Parameter | Gruppe | Zeitpunkt | | | | Woche 26 – Tag 0 = Differenz der Mittelwerte | ACS vs. HA° | ACS vs. NaCl° | HA vs. NaCl° |
| | | Tag 0 | Woche 7 | Woche 13 | Woche 26 | | | | |
| WOMAC Schmerz | ACS | 5,2 | 2,6 | 2,2 | 2,4 | -2,8 | p<0,001 | p<0,001 | p>0,05 |
| | HA | 4,8 | 3,5 | 3,6 | 3,4 | -1,3 | | | |
| | NaCl | 4,9 | 3,6 | 3,7 | 3,7 | -1,2 | | | |
| WOMAC Steifigkeit | ACS | 5,7 | 3,0 | 2,7 | 2,7 | -2,9 | p=0,006 | p<0,001 | p>0,05 |
| | HA | 6,0 | 4,7 | 4,7 | 4,2 | -1,8 | | | |
| | NaCl | 5,8 | 4,5 | 4,8 | 4,6 | -1,2 | | | |
| WOMAC Funktion | ACS | 5,2 | 2,7 | 2,3 | 2,3 | -2,9 | p<0,001 | p<0,001 | p>0,05 |
| | HA | 5,1 | 3,9 | 3,9 | 3,7 | -1,5 | | | |
| | NaCl | 5,2 | 3,8 | 4,0 | 4,0 | -1,2 | | | |
| WOMAC gesamt | ACS | 5,2 | 2,7 | 2,3 | 2,4 | -2,9 | p<0,001 | p<0,001 | p>0,05 |
| | HA | 5,1 | 3,9 | 3,9 | 3,7 | -1,5 | | | |
| | NaCl | 5,2 | 3,8 | 4,0 | 4,0 | -1,2 | | | |

Legende Tab. 22: WOMAC (ATP): Mittelwerte im Verlauf, Differenz der Mittelwerte nach 26 Wochen im Vergleich zu den Ausgangswerten (*Baseline*) ° Gruppenvergleich nach 26 Wochen (*Anova Multiple Comparison Bonferroni*). ACS: N=135; HA: N=122; NaCl: N=109.

ERGEBNISSE – ATP-POPULATION

Tabelle 23. VAS (ATP- Population)

| | | Visuelle Analogskala (0-100 mm; Optimum 0 mm) | | | | | | | |
|-----------|--------|----------------------------------------------------------------|---------|----------|----------|-----------------------------------------------------|----------------|------------------|-----------------|
| Parameter | Gruppe | Zeitpunkt | | | | Woche 26 – Tag 0 = Differenz der Mittelwerte | ACS vs. HA° | ACS vs. NaCl° | HA vs. NaCl° |
| | | Tag 0 | Woche 7 | Woche 13 | Woche 26 | | | | |
| VAS | ACS | 69,8 | 32,4 | 28,4 | 28,5 | -41,3 | p<0,001 | p<0,001 | p>0,05 |
| | HA | 68,0 | 50,8 | 50,6 | 47,7 | -20,3 | | | |
| | NaCl | 66,6 | 46,8 | 48,5 | 48,3 | -18,3 | | | |

Legende Tab. 23: VAS (ATP): Mittelwerte im Verlauf, Differenz der Mittelwerte nach 26 Wochen im Vergleich zu den Ausgangswerten (*Baseline*) ° Gruppenvergleich nach 26 Wochen (*Anova Multiple Comparison Bonferroni*). ACS: N=135; HA: N=122; NaCl: N=109.

ERGEBNISSE – ATP-POPULATION

Tabelle 24. SF-8 (ATP- Population)

| | | SF- 8 - (HQRL - Lebensqualität) (Normierung auf 0 bis 100; Optimum: 100) | | | | | |
|-----------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Parameter | Gruppe | Woche 7 – Tag 0 | Woche 13 – Tag 0 | Woche 26 – Tag 0 | Woche 7, 13 und 26 | Woche 7, 13 und 26 | Woche 7, 13 und 26 |
| | | = Differenz der Mittelwerte | = Differenz der Mittelwerte | = Differenz der Mittelwerte | Unterschied ACS vs. HA^o | Unterschied ACS vs. NaCl^o | Unterschied HA vs. NaCl^o |
| Körperlicher Summenscore (PCS) | ACS | + 11,8 | + 14,3 | + 12,8 | p<0,001 | p<0,001 | p>0,05 |
| | HA | + 6,7 | + 6,3 | + 7,4 | | | |
| | NaCl | + 6,3 | + 5,6 | + 6,2 | | | |
| Psychischer Summenscore (MCS) | ACS | + 8,5 | + 10,8 | + 9,4 | p<0,001 | p<0,001 | p>0,05 |
| | HA | + 2,5 | + 2,3 | + 3,0 | | | |
| | NaCl | + 2,9 | + 2,5 | + 3,0 | | | |

Legende Tab. 24: SF-8 (ATP) Differenz der Mittelwerte zum jeweiligen Studienzeitpunkt. ^o Gruppenvergleich nach 7, 13 und 26 Wochen (*Anova Multiple Comparison Bonferroni*). PCS=Physical Component Score; MCS=Mental Component Score. ACS: N=135; HA: N=122; NaCl: N=109.

Tabelle 25. Global Patient Assessment – GPA (ATP- Population)

| GPA - Patientenzufriedenheit (Noten von 1 bis 6; Optimum 1) | | | | | | | |
|----------------------------------------------------------------|--------|---------|----------|----------|----------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Parameter | Gruppe | Woche 7 | Woche 13 | Woche 26 | Woche 7, 13 und 26 | Woche 7, 13 und 26 | Woche 7, 13 und 26 |
| | | | | | Unterschied ACS vs. HA [°] | Unterschied ACS vs. NaCl [°] | Unterschied HA vs. NaCl [°] |
| GPA | ACS | 74,1 % | 77,8 % | 70,4 % | p<0,001 | p<0,001 | p>0,05 |
| | HA | 43,4 % | 42,6 % | 42,6 % | | | |
| | NaCl | 40,4 % | 35,8 % | 42,2 % | | | |

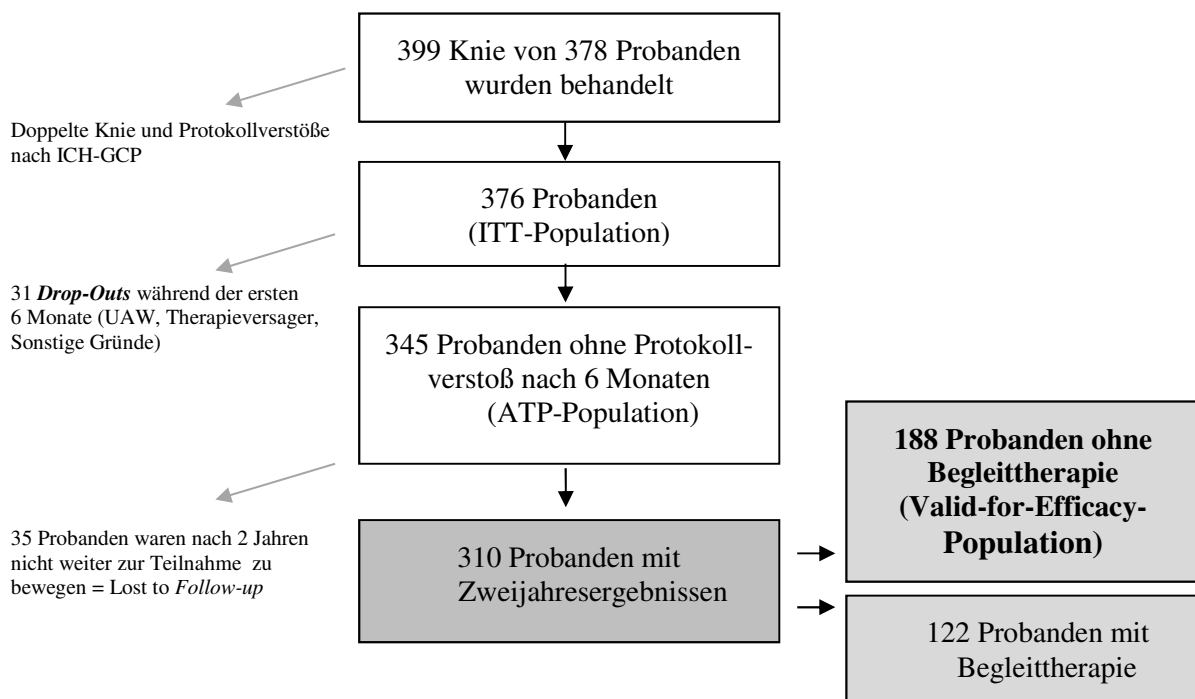
Legende Tab. 25: GPA (ATP): Prozentsatz der Probanden mit einer GPA-Note von 1 bis 3. ° Gruppenvergleich nach 7, 13 und 26 Wochen (*Anova Multiple Comparison Bonferroni*).

4.4 Zweijahres – Nachuntersuchungsergebnisse

Alle Probanden, welche die 6 Monate der RCT regulär beendeten und bei denen es zu keinen Verletzungen des Studienprotokolls gekommen war (*According-To-Protocol*-Population), wurden wiederum in das Studienzentrum einbestellt und 2 Jahre nach der letzten Studieninjektion im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie (*Abbildung 12*) vergleichend nachuntersucht. Diese Untersuchung wurde durchgeführt um feststellen zu können, ob nach 2 Jahren noch therapeutische Effekte vorhanden waren und welche Probanden anschließend eine Begleitmedikation oder zusätzliche Behandlungen gebraucht hatten.

Zunächst muss betont werden, dass es sich bei dieser Erhebung um eine Zusatzauswertung zum bestehenden Studienprotokoll handelt: Im Verlauf der prospektiven Nachuntersuchung war der Proband entblindet und ein neuer Interviewer/ Prüfarzt (ohne Kenntnis des Randomisierungs-codes) hat die Probanden nach Ausfüllen der gleichen Fragebogen wie zu Studienbeginn gezielt nach zwischenzeitlicher Begleitbehandlung befragt (z.B. nach Operation, erneuten Spritzenserien, Akupunktur, verschreibungspflichtigen Medikamenten zur Schmerztherapie). Zudem wurde eine weitere Blutentnahme zur Beurteilung bestimmter Parameter (Knorpelabriebwerte [*Cartilage Oligomeric Matrix Protein* - COMP etc.]) und zur Gensequenzierung durchgeführt (nicht Teil dieser Arbeit). Für die Zweijahresnachuntersuchung wurde ein neuer Ethik-Antrag am 05.07.2005 gestellt und von der Kommission am 22.07.2005 bewilligt.

Abbildung 12. Zweijahresergebnisse - Flussdiagramm der Probanden



Von den 345 Probanden aus der ATP-Population der RCT konnten 310 nach 2 Jahren nachuntersucht werden (mittlere Nachuntersuchungsdauer: 2,14 Jahre; Nachuntersuchungsrate: ~90%). Zweihundertneunundsiebzig Probanden sind erneut ins Studienzentrum gereist. 31 Probanden haben die ausgefüllten Fragebogen auf dem Postweg zugeschickt. Die übrigen Probanden waren nicht mehr zu einer Teilnahme zu bewegen bzw. nicht mehr zu erreichen.

Viele der 310 Probanden der 2 Jahres-Kohorte hatten in der Zwischenzeit wegen Ihrer Beschwerden im Studienknie noch andere Therapien erhalten. Beispielsweise 37 Probanden sind am Studienknie operiert worden, 54 erhielten erneute Spritzenserien (mit ACS, HA oder Glukokortikoiden), 16 wurden akupunktiert und 64 Probanden nahmen nach Studienende verschreibungspflichtige Medikamente und Schmerzmittel (Diclophenac, Voltaren, COX-2 Hemmer etc.) ein. Manche Probanden haben mehrere dieser Therapien mitgemacht (*Tabelle 26*).

Tabelle 26. Folgebehandlungen aufgrund von Beschwerden im Studienknie

| | N | ACS | HA | NaCl |
|--------------------------------------------------------------|------------|----------|----------|----------|
| Probanden ohne Folgebehandlungen * | 188 | 76 (66%) | 56 (51%) | 56 (66%) |
| Probanden mit Begleittherapien in der Zwischenzeit ** | 122 | 39 (34%) | 54 (49%) | 29 (34%) |
| • erneute Spritzen | | 12 | 28 | 14 |
| • Operation des Studienknies | | 16 | 15 | 6 |
| • Medikamente | | 24 | 26 | 14 |

Legende Tab.26: Anzahl und Anteil der Probanden, die in der Zeit zwischen 6 Monaten und 2 Jahren nach initialem Studieneinschluss weitere Therapien in Anspruch nehmen mussten. Von den ACS-Probanden wurden beispielsweise 16 operiert (9 Arthroskopien, 5 Prothesen und 2 Umstellungsosteotomien). Bemerkenswert ist hier, dass sich in Bezug auf die Häufigkeit fast gleiche Werte in der ACS- wie auch der NaCl-Gruppe zeigten. *Valid-for-Efficacy-Population. **Drop-Out (Ausschluss von weiteren Berechnungen).

Um nun bei den zu erhebenden Messungen (Scores) auch Werte zu bekommen, die das eigentliche Studien- bzw. Behandlungsergebnis nach 2 Jahren widerspiegeln, musste man nun unterteilen und einschätzen, welche Daten für die weitere Berechnung der Wirksamkeit („*efficacy*“) in dieser Kohorte überhaupt in Frage kommen. Im folgenden herausgerechnet wurden alle Probanden, die in der Zwischenzeit operiert wurden, ein Spritzenserie ins Knie erhalten haben, diejenigen die akupunktiert wurden oder verschreibungspflichtige Medikamente einnehmen müssen (*Tabelle 26* ** *drop-out*; keine weiteren Berechnungen). Schließlich blieben 188 Probanden übrig, bei denen die

Follow-up-Daten am verlässlichsten ein unbeeinflusstes Bild nach 2 Jahren zeigten. Darunter fielen auch alle Probanden, die sich selbst in der Zwischenzeit mit nicht-verschreibungspflichtigen Medikamenten behandelt haben oder Probanden die nur krankengymnastische Übungen durchgeführt haben. Diese Population wurde für die weiteren Berechnungen „*Valid-for-Efficacy*-Population“ genannt.

Zweijahresergebnisse der *Valid-for-Efficacy*-Population

Zunächst musste für diese Kohorte erneut nachgewiesen werden, dass sich die drei Gruppen bei Therapiebeginn hinsichtlich Größe, Geschlecht und Ausgangswerten in den Erhebungsinstrumenten nicht unterschieden. Die demographischen Daten und Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn (*Tabelle 27*) waren auch in diesen Gruppen statistisch vergleichbar. Eine Ausnahme bildeten jedoch wie bei den 6-Monatsergebnissen die Altersunterschiede zwischen der ACS- und der HA-Gruppe sowie zwischen der ACS- und NaCl-Gruppe ($p < 0,05$). Auch hier ergaben eine anschließende Stratifizierung und eine Korrelationsanalyse keine signifikanten Korrelationen zwischen den demographischen Ausgangsdaten und dem Behandlungsergebnis (siehe auch Kapitel 4.3.1).

Tabelle 27. Ausgangsdaten der *Valid-for-Efficacy*-Population (N=188)

| | ACS | HA | NaCl | p-Wert |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|--------|
| N= | 76 | 56 | 56 | |
| Größe (m) | 173,7 | 173,4 | 168,5 | >0,05 |
| Gewicht (kg) | 83,4 | 82,7 | 81,8 | >0,05 |
| Alter (Jahre) | 54 | 57,2 | 59,9 | <0,05 |
| Ausgangswert VAS | 67,4 | 68,4 | 65,4 | >0,05 |
| Ausgangswert WOMAC _{gesamt} | 5,13 | 5,11 | 5,06 | >0,05 |

Legende Tab.27: Demographische Daten und Krankheitsmerkmale der *Valid-for-Efficacy*-Probanden zu Studienbeginn. WOMAC-Index (Mittelwerte WOMAC_{gesamt}; Bereich: 0–10). VAS: Belastungsschmerzen (Bereich: 0–100 mm).

Ergebnisse - Verlaufsbeurteilung

In den Beurteilungen nach 2 Jahren zeigten alle 3 Gruppen nach wie vor signifikant gemessene Verbesserungen der OA-Beschwerden im Vergleich zu den Ausgangswerten. Im Gruppenvergleich (WOMAC-Index und VAS) gab es weiterhin statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der ACS-Gruppe im Vergleich zu beiden Kontrollgruppen (jedes $p < 0,05$ für alle Vergleiche, alle Zeitpunkte;

siehe *Tabellen 28 & 29* sowie *Abbildungen 13 & 14*). Die Ergebnisse der *Valid-for-Efficacy*-Population zeigen also, dass auch 2 Jahre nach einer Behandlung mit ACS ein signifikant stärkerer, therapeutischer Effekt - verglichen mit HA und NaCl- beobachtet werden kann. Der Vergleich der HA-Gruppe mit der NaCl-Gruppe zeigte bei den Wirksamkeitsparametern wiederum keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,05$). Bemerkenswert ist erneut, dass auch die Effekte in der NaCl-Behandlungsgruppe in den zusätzlichen 18 Monaten anhielten.

ZWEIJAHRESERGEBNISSE

Tabelle 28. Messwerte (*Scores*) für den Behandlungserfolg pro Behandlungsgruppe im Zeitverlauf (*Valid-for-Efficacy*-Population; N=188)

| | WOMAC _{Gesamt} | | WOMAC _{Schmerz} | | WOMAC _{Steifigkeit} | | WOMAC _{Funktion} | | VAS | |
|----------------------|-------------------------|-----|--------------------------|-----|------------------------------|-----|---------------------------|-----|-------------|------|
| | Mittelwert | SD | Mittelwert | SD | Mittelwert | SD | Mittelwert | SD | Mittelwert | SD |
| ACS N= 76 | | | | | | | | | | |
| Ausgangswert | 5,13 | 2,3 | 5,08 | 2,4 | 5,39 | 2,7 | 5,12 | 2, | 67,4 | 12,6 |
| Woche 26 | 1,64 | 1,7 | 1,59 | 1,7 | 1,84 | 1,9 | 1,62 | 1,8 | 21,5 | 18,1 |
| 2 Jahre | 1,76 | 1,7 | 1,63 | 1,7 | 2,1 | 2,1 | 1,69 | 1,7 | 25 | 19,8 |
| HA N= 56 | | | | | | | | | | |
| Ausgangswert | 5,11 | 2,1 | 4,82 | 2,1 | 6,08 | 2,9 | 5,08 | 2,2 | 68,4 | 11,9 |
| Woche 26 | 3,11 | 2,4 | 2,9 | 2,4 | 3,62 | 2,7 | 3,12 | 2,4 | 40,3 | 25,9 |
| 2 Jahre | 3,13 | 2,6 | 2,81 | 2,6 | 3,42 | 2,7 | 3,19 | 2,6 | 35,7 | 24,5 |
| NaCl N= 56 | | | | | | | | | | |
| Ausgangswert | 5,06 | 2,3 | 4,93 | 2,2 | 5,66 | 2,8 | 5,03 | 2,4 | 65,4 | 14,1 |
| Woche 26 | 3,47 | 2,5 | 3,3 | 2,3 | 3,83 | 2,8 | 3,48 | 2,6 | 42,7 | 23,6 |
| 2 Jahre | 3,17 | 2,5 | 2,91 | 2,5 | 3,54 | 2,6 | 3,20 | 2,6 | 37,1 | 23,4 |

Legende Tab. 28: Messwerte pro Behandlungsgruppe im Zeitverlauf. Anzumerken ist, dass die mit ACS behandelten Probanden auch nach 2 Jahren signifikant bessere Werte aufwiesen als diejenigen, die mit HA oder der NaCl (isotone Kochsalzlösung) behandelt wurden. Zwischen HA und der Kochsalzlösung gab es an keinem Datenerhebungszeitpunkt signifikante Unterschiede (siehe auch *Tabelle 30*); SD = *standard deviation* - Standardabweichung.

Abbildung 13. Zweijahresergebnisse WOMAC_{gesamt}

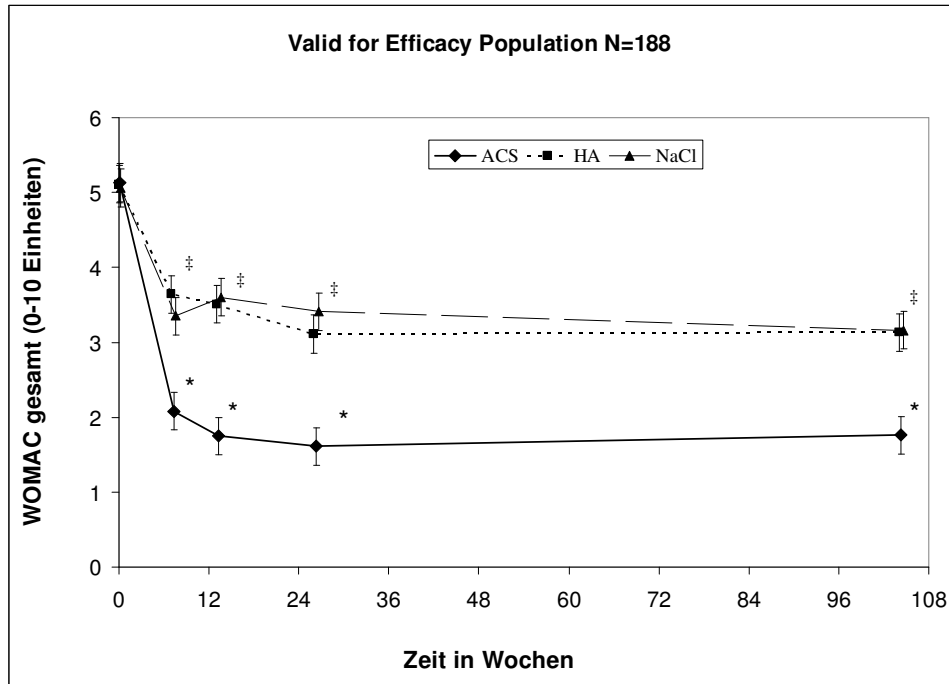
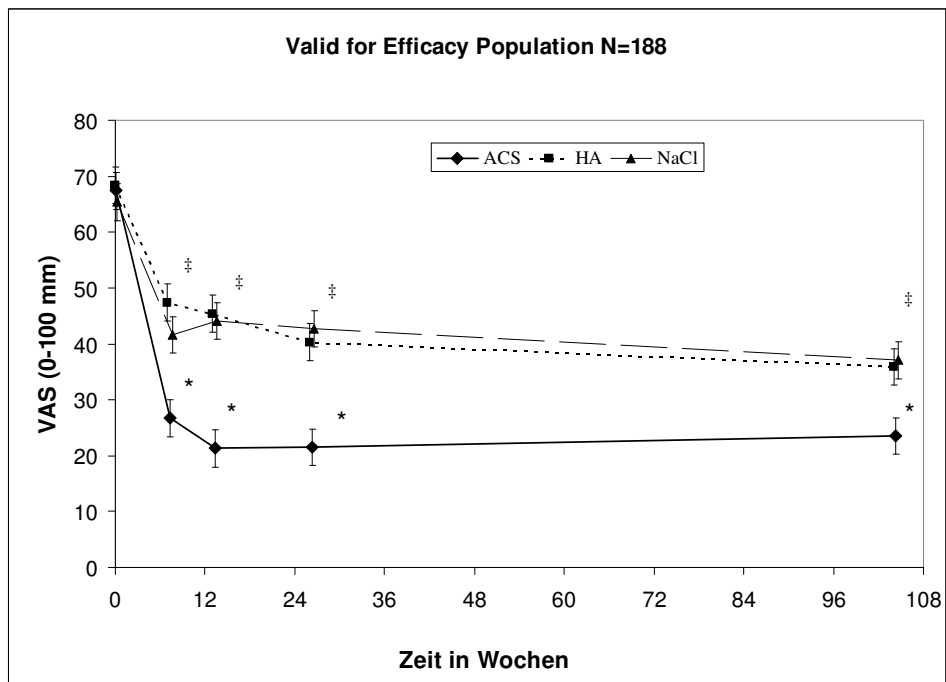


Abbildung 14. Zweijahresergebnisse Visuelle Analogskala (VAS)



Legende Abb. 13 & 14: WOMAC- und VAS-Messwerte als eine Funktion von Zeit und Behandlungsgruppe 2 Jahre nach den letzten Injektionen. Für die Wirksamkeitsanalyse valides Probandenkollektiv (N = 188): Probanden, deren OA anschließend weder pharmakologisch noch chirurgisch behandelt wurde (ACS, N = 76; HA, N = 56; Kochsalzlösung, N = 56). Die Abbildungen zeigen Mittelwerte \pm SE (standard error - Standardfehler). * $p < 0,05$ für den Vergleich ACS vs. HA und NaCl; ‡ $p > 0,05$ für den Vergleich HA vs. NaCl.

Tabelle 29. Statistische Effekte für die Wirksamkeitsvariablen nach 2 Jahren

| Variable | Vergleich | Signifikanz |
|------------------------------|------------------|--------------------|
| WOMAC _{gesamt} | ACS - NaCl | Ja |
| | ACS - HA | Ja |
| | HA - NaCl | Nein |
| WOMAC _{Schmerz} | ACS - NaCl | Ja |
| | ACS - HA | Ja |
| | HA - NaCl | Nein |
| WOMAC _{Steifigkeit} | ACS - NaCl | Ja |
| | ACS - HA | Ja |
| | HA - NaCl | Nein |
| WOMAC _{Funktion} | ACS - NaCl | Ja |
| | ACS - HA | Ja |
| | HA - NaCl | Nein |
| VAS | ACS - NaCl | Ja |
| | ACS - HA | Ja |
| | HA - NaCl | Nein |

Legende Tab. 29: „Letzter Erhebungszeitpunkt minus Ausgangserhebung“ = statistische Effekte für die Wirksamkeitsvariablen nach 2 Jahren im Gruppenvergleich. *Valid-for-Efficacy*-Population (N = 188).

5 Zusammenfassung und Diskussion

5.1 Allgemeine Diskussion

Bei der Osteoarthritis (OA) ist die Balance zwischen synthetisierenden und destruierenden Aktivitäten im Gelenk gestört. Immer mehr wird klar, dass die OA eine Erkrankung des gesamten Gelenkes ist, die zusätzlich zum Gelenkknorpel den subchondralen Knochen, Synovia, Bänder, Kapsel, Menisken, die umgebende Muskulatur und wahrscheinlich auch das sensorische Nervensystem betrifft¹⁸³⁻¹⁸⁵. Daher müsste man multimodale Therapiekonzepte entwickeln, deren Wirksamkeit auf einer ganzen Reihe biologischer Faktoren beruht („*multitarget-multicomponent*“)^{186,187}.

Die überragende Rolle der Zytokine und Wachstumsfaktoren bei der Regulation der kartilaginären Homöostase unter physiologischen und pathologischen Bedingungen ist allgemein anerkannt^{21,126}. Die Studien sind bemerkenswert konstant und beschreiben IL-1 und TNF- α als proinflammatorische Zytokine, die erheblich zur Dysregulation der Chondrozytenfunktion beitragen und zu einem beschleunigten Knorpelabbau und Verlust von extrazellulärer Matrix und Verlust von Gelenkfunktion führen^{183,188,189}. Verschiedene katabole Zytokine, v.a. IL-1, inhibieren einerseits die Synthese der Matrix und andererseits verstärken sie den Knorpelabbau. In Tiermodellen der OA kann die Therapie mit Zytokinantagonisten wie IL-1Ra oder monoklonalen (mononukleären) Antikörpern das Fortschreiten der Krankheit verlangsamt werden^{31,190,191}. Einen weiteren, potentiell therapeutischen Ansatzpunkt könnte die Förderung und Aktivierung anaboler Prozesse über knorpelwirksame Wachstumsfaktoren darstellen^{130,192}.

OA-Therapie

Ursächliche Behandlungsmöglichkeiten der Osteoarthritis (OA) sind derzeit nicht verfügbar. Eine *restitutio ad integrum* ist bislang nicht möglich und nie beschrieben. Durch präventive, regenerative und gezielte therapeutische Maßnahmen lassen sich schwere Schäden verhindern oder leichte Schäden korrigieren. Neben einer Gewichts Anpassung sind funktionelle Belastungen mit regelmäßigen Be- und Entlastungen notwendig^{59,193}.

Primär werden v.a. symptomatische Therapieversuche angewandt, insbesondere in Phasen der akuten Entzündung und ausgeprägter Schmerzen^{40,151}. Bei vielen der derzeit in der OA-Behandlung eingesetzten Präparate mangelt es an adäquater Dokumentation der Effektivität,

Wirksamkeit und klinischer Relevanz^{60,61,63,194}. Die medikamentöse Standardtherapie der Frühstadien der OA basiert meist auf der Verordnung nicht-steroidaler Antirheumatika (NSAR)¹⁹⁵. Auch intraartikuläre Steroidinjektionen sind in der Kurzzeitbehandlung der OA weit verbreitet⁷¹. Allerdings sind sowohl NSAR als auch Steroide mit dem gehäuften Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen vergesellschaftet¹⁹⁶⁻¹⁹⁹. NSAR lassen sich zudem schlecht steuern und geben nur geringe Kontrolle über die Zeichen und Symptome der OA. Scholes et al.²⁰⁰ fanden, dass lediglich 15 % der Patienten mit einer Gonarthrose, die mit einem NSAR behandelt wurden, auch 12 Monate später noch das gleiche Medikament einnahmen. Besonders diskutiert wurde in diesem Zusammenhang auch die Marktrücknahme von Vioxx[®] und Bextra[®] wegen der Gefahr von z.B. Schlaganfällen oder anderer kardiovaskulärer Ereignisse. Sie waren einst Hoffnungsträger einer neuen Medikamentengeneration (selektive COX-2 Hemmer). Die Zukunft dieser Medikamentenklasse ist nun unklar²⁰¹⁻²⁰³. Der Einsatz von Analgetika bei osteoarthritischen Beschwerden ist prinzipiell nicht kausal und daher (zur Therapie) eigentlich nicht sinnvoll. Die These, dass sie sich als Medikation zur Behandlung der OA eignen, gründet möglicherweise auch allein darauf, dass es bislang an effektiven therapeutischen Alternativen mangelte. Der Einsatz von Analgetika bis hin zu Opioiden sollte deshalb schmerzhaften degenerativen Veränderungen vorbehalten bleiben, bei denen regenerative Maßnahmen keine Verbesserung mehr bringen und ein operatives Vorgehen nicht erwünscht bzw. unmöglich ist⁵⁹.

Vielfältige chirurgische Interventionen zum Knorpelerhalt oder zur Wiederherstellung werden durchgeführt. Es existieren jedoch kaum randomisierte, klinische Studien bezüglich der Effektivität⁵⁹. Operative Maßnahmen wie die Knorpelglättung (sog. „*Shaving*“) sind aus biologischer Sicht schwer nachvollziehbar. Die Vorstellung, dass über eine glattere Oberfläche eine bessere Funktion des Knorpels hergestellt werden kann, ist keinesfalls Evidenz-basiert²⁰⁴. Der Gelenkersatz mittels Totalendoprothese ist eine exzellente Therapieoption bei fortgeschrittener OA, ist aber sehr kostspielig und kommt nicht für alle Patienten in Frage (Begleiterkrankungen, etc.). Zudem ist die Erfolgsrate bezüglich der Patientenzufriedenheit teilweise limitiert^{205,206}.

Insbesondere für Patienten im mittleren Lebensalter mit früher oder mittelschwerer OA und noch befriedigender Funktion des Gelenkes fehlen also pathophysiologisch orientierte Therapiekonzepte^{25,151}. Die Evaluation innovativer und nebenwirkungsarmer Therapiekonzepte erscheint notwendig und gerechtfertigt.

5.2 Diskussion der Methodik – Autologes, konditioniertes Serum (ACS)

Die Therapie mit autologem, konditioniertem Serum (*Autologous Conditioned Serum* – ACS, hergestellt mit dem Orthokin[®]-Therapiesystem) wird unter der Vorstellung angewendet, dass bei verschiedenen orthopädischen Erkrankungen, wie der Osteoarthritis, ein Ungleichgewicht zwischen katabolen und anabolen Stoffwechselprozessen herrscht^{31,207,208}. Als Quelle für endogene, autologe Proteine zur Beeinflussung dieser Netzwerke wird venöses Patientenblut insoweit zubereitet (konditioniert), dass nach dem Herstellungsprozess anti-katabole Zytokine und Wachstumsfaktoren in erhöhten Mengen vorhanden sind¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. Das im Rahmen des Therapieverfahrens gewonnene Serum zeichnet sich dadurch aus, dass es nicht aus einer Monosubstanz besteht, sondern eine ganze Reihe von aktiven Substanzen beinhaltet¹⁸⁶. Nach lokaler Applikation (bei der OA: Injektion in die betroffenen Gelenke) sollen diese ihre biologischen Effekte entfalten¹⁵⁷.

Das autologe, konditionierte Serum (ACS) wurde im Rahmen dieser Arbeit mit Hilfe eines speziellen Blutentnahmesystems (Orthokin[®]-EOT-Spitze, Fa. Orthogen, Düsseldorf) nach den Vorgaben des Herstellers zubereitet. Zuvor wurde gezeigt, dass sich durch den Herstellungsprozess (physiko-chemische Induktion, Kapitel 3.1) reproduzierbar die Konzentrationen von IL-1Ra, sowie weiterer autologer Zytokine (u.a. IL-4, IL-10 und IL-13) und zahlreicher Wachstumsfaktoren (u.a. PDGF, IGF-1, TGF- β , HGF, VEGF, FGF) reproduzierbar erhöhen lässt¹⁵⁶⁻¹⁵⁸.

Auch wenn es im Rahmen dieser Dissertation einzig um die gewonnenen Ergebnisse aus der vorliegende Studie gehen sollte, besteht jedoch an dieser Stelle die Notwendigkeit weitere wichtige Punkte in Zusammenhang mit einer neuartigen Therapieform wie dem ACS kritisch zu beleuchten. Die Demonstration der klinisch relevanten Verbesserung durch das ACS bei einer großen Anzahl von Probanden in dieser Studie zeigt die Notwendigkeit die Rolle der Zytokine in diesem komplizierten Netzwerk der OA weiter zu untersuchen. Noch sind nicht alle Inhaltsstoffe im ACS/Serum vollständig aufgeschlüsselt^{209,210}. Im Serum sind zweifelsfrei noch weitere Inhaltsstoffe, die einen Teil der lang anhaltenden Wirkung ausmachen könnten. Der beobachtete klinische Effekt könnte durch die Vielzahl an synergistischen, therapeutisch aktiven Molekülen erklärt werden¹⁸⁶. Auffällig ist in diesem Zusammenhang auch, dass der therapeutische Effekt über mindestens 2 Jahre anhält. Eine Möglichkeit wäre, dass die therapeutischen Moleküle zur Wiederherstellung einer gesunden Homöostase im Gelenk beitragen²⁰⁸. Die akute Schmerzreduktion in der ACS-Gruppe in dieser Studie legt außerdem die Vermutung nahe, dass sich zumindest ein Teil des Effektes durch die anti-inflammatorischen Eigenschaften des IL-1Ra begründen lässt.

Es wäre aufschlussreich gewesen, die Konzentrationen von Zytokinen in den aspirierten Synovialflüssigkeiten zu messen. In der vorliegenden Studie wurden derartige Untersuchungen jedoch nicht vorgenommen, da das Studienprotokoll dies nicht vorsah. Entsprechende Voruntersuchungen waren allerdings in der (bereits vorgestellten) Studie an einem Pferde OA-Modell durchgeführt worden¹⁶³. Dabei konnte ein signifikanter Anstieg der IL-1Ra-Konzentration in der Synovialflüssigkeit mit der Zeit und im Gegensatz zu Placeboinjektionen nachgewiesen werden. Dieser Effekt war nach 35 Tagen evident und hielt bis zum Studienende nach 70 Tagen an. Damit unterschieden sich die Daten mit dem ACS (bzw. *interleukin receptor antagonist protein* – IRAP, wie es in der Veterinärmedizin genannt wird) auch nicht signifikant von einer gleichzeitig behandelten Gruppe von Pferden, die mittels IL-1Ra-Gentransfer behandelt wurden¹⁰⁴. Dies ist insoweit bemerkenswert, denn der Gentransfer galt als potentiell überlegen. Verschiedene Autoren von Übersichtsarbeiten zur ACS-Therapie interpretieren diese Tatsache dahingehend, dass durch die Gabe von autologem IL-1Ra die endogene Produktion von IL-1Ra stimuliert wird^{209,210}. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen weitere Untersuchungen einer internationalen Arbeitsgruppe u.a. zur Zytokinkonzentration nach intraartikulärer Injektion von ACS im Vergleich zu Placebo im Rahmen einer kontrollierten, klinischen Studie nach vorderer Kreuzbandplastik^{211,212}.

Während eines standardisierten Nachbehandlungsregimes erhielten dort 31 Probanden jeweils an Tag 0, 1, 6 und 10 Injektionen mit dem ACS, während 31 Probanden NaCl (Kochsalzlösung als Placebo) injiziert bekamen. Hinsichtlich der IL-1Ra-Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit wurden eine Steigerung im Verlauf der Zeit und signifikante Unterschiede im Vergleich zu Placebo nachgewiesen.

In Anbetracht der o.g. Ergebnisse und aufgrund gewisser methodischer Unzulänglichkeiten (s.u.) sind die Daten einer niederländischen Untersuchung schwer zu interpretieren: Rutgers et al.²¹³ untersuchten in einem mehrstufigen Experiment ebenfalls Eigenschaften eines „ACS“. An der richtigen Komposition und Zubereitung des Serums muss allerdings gezweifelt werden, denn es fallen schon bei der Beschreibung der Herstellung im Studienmanuskript erhebliche Abweichungen vom empfohlenen Vorgehen auf. Zunächst einmal wurde den Probanden 35 ml Blut entnommen, die Herstellerfirma (Orthogen, Düsseldorf) vertreibt jedoch nur entweder 10 oder 50 ml Blutabnehmeröhrchen. Auch die durchgeführte Zentrifugation bei 1000 Umdrehungen pro Minute (empfohlen sind 5000 U/min) entspricht nicht den Vorgaben des Herstellers. Wenn man aber davon ausgeht, dass im Rahmen der Entwicklung des ACS in Düsseldorf sowohl die Herstellung der Blutentnahmespritzen, als auch die folgenden Arbeitsschritte (und insbesondere die Zentrifugationsgeschwindigkeit und -zeit) letztlich so bestimmt und in zahlreichen Experimenten optimiert worden sind, ist nachvollziehbar, dass Abweichungen weitreichende Konsequenzen haben können. Ein wesentlicher Kernpunkt bei der Entwicklung war nämlich, dass sich eben nur

vernachlässigbar geringe Menge pro-inflammatorische Zytokine bilden. Dass dies bei regelhafter Aufarbeitung gelingt, zeigen die Referenzarbeiten¹⁵⁶⁻¹⁵⁸.

Durch die Fehler bei der Aufarbeitung erklärt sich dann auch, dass bei der Analyse der Zytokinkonzentrationen in der niederländischen Kohorte zwar einerseits deutlich gesteigerte Zytokinantagonisten und Wachstumsfaktoren vorhanden waren, aber eben andererseits erhöhte Mengen von pro-inflammatorischen Zytokinen (Steigerung IL-1 β : 20,9-fach, TNF- α : 10,2-fach) gemessen wurden. Bei den nachfolgenden Untersuchungen stellte die Arbeitsgruppe fest, dass ihr „ACS“ keinen Einfluss auf die Proteoglykansynthese in explantiertem Knorpelgewebe (entnommen im Rahmen einer Totalendoprothesenimplantation) hatte. Schlussendlich fand man in der Analyse der Synovialflüssigkeit bei 22 weiteren Probanden keine signifikanten Veränderungen der Zytokinkonzentrationen im Vergleich zu unbehandeltem Serum.

In einem abgedruckten Leserbrief als Antwort auf diesen Artikel aus der Zeitschrift *Arthritis Research and Therapy* hat der Autor dieser Dissertation bereits Stellung diesbezüglich genommen²¹⁴ (siehe Anhang: Moser C. *Response to: cytokine profile of autologous conditioned serum for treatment of osteoarthritis, in vitro effects on cartilage metabolism and intra-articular levels after injection*. *Arthritis Res Ther*. Dec 17 2010;12(6):410).

In Ihrer Erwiderung auf diesen Leserbrief kommentieren Rutgers et al.²¹⁵ dazu jedoch noch weitere, generell beachtenswerte Punkte zur Therapie mit dem ACS. Diese treffen wiederum zum Teil auch auf die vorliegende Studie zu. Auch diese Anmerkungen werden an dieser Stelle zum Verständnis und zur Einordnung in den Gesamtzusammenhang kurz dargestellt:

Zunächst beschreiben sie, dass nachgewiesenermaßen ein Unterschied in der Komposition der Synovialflüssigkeit (Genexpression) und somit auch dem Ansprechen auf eine Therapie in gesundem und osteoarthritisch verändertem Knorpel besteht¹²⁶. Somit sind sicherlich Unterschiede bei verschiedenen Studienkonzepten zu erwarten und entsprechend zu interpretieren. Dies ist insbesondere bei der Beurteilung und Planung zukünftiger Studien (besonders der Probandeneinschlusskriterien) und Bearbeitung von *in vitro*-Proben relevant und muss beachtet werden. Korrekt dargestellt ist auch, dass es bislang keine Vergleichsstudie mit ACS gegen unbehandeltes Serum gibt. Bisher ist nur der Vergleich der „Erträge“ von verschiedenen Zytokinen und Wachstumsfaktoren veröffentlicht. In der Tat wird es in der Zukunft nötig sein einen derartigen Vergleich durchzuführen, um feststellen zu können, in wie weit sich die Therapieeffekte unterscheiden.

Auch wenn die Mechanismen, über welche die Effekte des ACS vermittelt werden, noch nicht vollkommen verstanden werden und sicherlich noch Vieles untersucht werden muss, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von ACS in Tiermodellen^{163,216-221} – und in der Zwischenzeit auch

in weiteren Humanstudien^{208,211,212,222-226} - untersucht und nachgewiesen (siehe Kap. 5.5.2). Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung gab es in der Humanmedizin nur einige Pilotstudien und Anwendungsbeobachtungen. Diese Studie beschreibt erstmals die Wirksamkeit und Sicherheit von ACS in einer kontrollierten, klinischen Studie bei der Behandlung der chronischen Osteoarthritis der Knie.

5.3 Spezielle Methodenkritik

5.3.1 Stärken der Studie

Die vorliegende GOAT-Studie erfüllt als prospektive, randomisierte, parallele und verblindete Studie mit engem Konfidenzintervall einen hohen methodischen wissenschaftlichen Qualitätsstandard (Level of Evidence: Grad 1). Die Therapieeffekte des ACS wurden gegenüber einer Verumgruppe (HA) und einer Placebogruppe (NaCl als nichtaktive Substanz) getestet und bestätigt. Die sehr große Probandenzahl (gemessen an vergleichbaren Projekten), eine strenge Auswahl und Kontrolle der Ein- und Ausschlusskriterien und die Verwendung standardisierter, international anerkannter Testverfahren ermöglichen eine hohe Datenqualität und somit Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Eine „wash-out“-Periode vor Studienbeginn (in der zuvor eingenommene Medikamente abgesetzt werden mussten) und die Limitierung der erlaubten Schmerzmedikation während der Nachuntersuchungsperiode (6 Monate) half bei der Vermeidung ungewollter Einflussgrößen auf den tatsächlichen Behandlungseffekt.

Alle Probanden wurden für die Nachuntersuchungskontrollen in das Düsseldorfer Studienzentrum einbestellt um dort die Fragebogen auszufüllen oder um Gelegenheit zu haben offene Fragen zu klären und sich mit dem Interviewer/ Prüfarzt auszutauschen. Zudem wurde für eine Teilstudie Blut für entsprechende Tests (nicht Teil dieser Arbeit) entnommen. Nur bei den Zweijahresnachuntersuchungen wurde lediglich bei einer geringen Anzahl von Probanden Fragebogen auf dem Postweg ausgetauscht. Angesichts der insgesamt sehr geringen *Drop-out*-Rate (8,2 %) kann von einer hohen *Compliance* gesprochen werden.

Das Studienprotokoll konnte wie geplant eingehalten werden. Während des Studienverlaufes notwendig gewordene Änderungen waren begründet und wurden nach Konsultation mit dem *independent scientific board* (ISB) verabschiedet und in Form von *Amendments* zum Studienprotokoll hinzugefügt. Trotz der anfänglichen Schwierigkeiten bei der Randomisierung wurden bis auf das Alter keine relevanten Unterschiede der Behandlungsgruppen zu Studienbeginn gefunden (Homogenitätsvergleich der Gruppen). Eine Abhängigkeit des Therapieerfolges vom Alter des Probanden ist daraufhin statistisch untersucht worden. Nachdem belegt werden konnte,

dass es keinen Zusammenhang zwischen Alter und Behandlungseffekt gab, konnte darauf verzichtet werden diesen Parameter in das statistische ANCOVA-Modell als Kovariable bei den folgenden Berechnungen mit aufzunehmen. Es musste keine α -Adjustierung durchgeführt werden. Das Design blieb so wie im Prüfplan beschrieben. Somit war die Entscheidung zur Rückkehr zum Prüfplan nicht datengesteuert.

Wie durch eine externe Qualitätskontrolle überprüft wurde, wies die Dokumentation in den Patientenordnern nur wenige fehlerhafte Eintragungen auf. Bei der Dateneingabe gab es nur wenige Übertragungsfehler (<1%). Die statistische Auswertung wurde nach den Vorgaben des Studienprotokolls durchgeführt und es wurden ergänzende Zusatzauswertungen durchgeführt. Es wurde eine ITT-Analyse (*Intention-To-Treat-Analyse*) durchgeführt, in die alle Probanden und auch Studienabbrecher (*Drop-outs*) mit eingeflossen sind. Darüber hinaus fand auch eine Auswertung noch dem *According-To-Protocol-Ansatz* (ATP) statt. Verschiedene Szenarien mit Sensitivitäts- bzw. Korrelationsanalysen (z.B. Alter, Voroperationen, s.o.) schlossen mögliche Einflussgrößen auf das Gesamtergebnis aus. Hierdurch konnte die interne Konsistenz der Analysen bestätigt werden.

5.3.2 Schwächen der Studie

Auch wenn diese Studie die Anwendung von ACS zur Behandlung der schmerzhaften OA der Knie mittleren Stadiums unterstützt, sind doch auch Unzulänglichkeiten erkennbar: In der Studie wurden nur Probanden mit relativ starken Schmerzen behandelt (VAS-Score für Schmerzen von $\geq 50/100$ mm), so dass die Ergebnisse nicht unbedingt auf alle OA-Patienten übertragbar sind. Die niedrigere Anzahl von Probanden in der Gruppe, die mit NaCl behandelt wurde, ist auf einen anfänglich asymmetrisch verlaufenden Randomisierungsprozess im aufarbeitenden Labor zurückzuführen. Dadurch wurden die ACS- und die HA-Gruppe zunächst begünstigt. Dieses Problem wurde nach Einschluss der ersten 80 Probanden erkannt und bis zum Ende der Studie weitgehend korrigiert. Angesichts der Stärke der klinischen Ergebnisse (statistische Power von >80%) sollte die Aussagekraft der Ergebnisse durch diesen Umstand jedoch nicht gemindert sein.

Eine weitere Schwachstelle stellt die Verwendung der Kellgren & Lawrence-Skala für Röntgenbilder als Einschlusskriterium dar. Diese Skala ist recht unempfindlich (subjektiv) und es besteht ein Risiko für *Interobserver-Fehler*²²⁷.

Der weitaus wichtigste Kritikpunkt liegt darin begründet, dass die zu HA und NaCl randomisierten Kniegelenke 3 intraartikuläre Injektionen erhielten, während es beim ACS 6 Injektionen waren. Dies konnte nicht vermieden werden, da die HA (Hya-Ject®), gemäß den Herstellerempfehlungen dreimal injiziert wurde. Durch die alternierende Salbenapplikation bei den HA- und den NaCl-

Probanden sollte sichergestellt werden, dass keine Ungleichheit der Gruppen hinsichtlich der Aufmerksamkeit (Zuwendung) oder eines Gruppeneffektes bestand. Dies hätte dann wiederum zu (un-) spezifischen Effekten führen können. 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^{61,63,228,229}. Die Anzahl der ACS-Injektionen ergab sich aus den klinischen Erfahrungen, die seit 2000 empirisch gesammelt wurden. Faktisch existieren keine schlüssigen Daten, die erkennen lassen, dass eine niedrigere Anzahl von Injektionen klinisch weniger wirksam wäre. So erbrachte beispielsweise die Behandlung von Pferden (jeweils 4 Injektionen mit ACS oder Kochsalzlösung) ebenfalls eine deutliche bessere, überlegene Wirksamkeit in der ACS-Gruppe¹⁶³. Allerdings sind diese Daten auch erst nach Beginn der GOAT-Studie veröffentlicht worden.

Rutgers et al.²¹⁵ bemerkten in der, bereits zuvor erwähnten, Erwiderung auf (m)einen Leserbrief einen weiteren, interessanten Aspekt in diesem Zusammenhang, dass nämlich ein Effekt auf die Symptome der OA schon allein durch das Abpunktieren der Synovialflüssigkeit (bzw. eine Lavage) erreicht werden könne. Dies ist sicherlich richtig, wie auch schon in der viel zitierten Moseley-Studie gezeigt wurde²³⁰. Die niederländischen Autoren mutmaßten jedoch, dass dies (drei- und sechsmaliger Punktion) allein den Unterschied der hier vorliegenden Studie ausmachen könnte. Wissenschaftlich unterlegt wird diese These allerdings nicht. Hierzu sei angemerkt, dass die Lavage als singuläre Behandlungsmaßnahme ebenfalls kontrovers diskutiert wird und die operative (arthroskopische) Gelenklavage alleine als ineffektiv gilt^{231,232}.

Planung weiterer Studien

Studien mit potenziell struktur-modifizierenden Arzneimitteln oder autologen Blutzubereitungen, die eventuell sogar die Progredienz der OA hemmen können, sollten objektive Parameter messen, welche die Veränderung der Gelenkstruktur valide widerspiegeln^{40,125}. Dies ist z.B. durch spezielle Knorpelbildgebung in der Magnetresonanztomographie (*delayed Gadolinium Enhanced MRI of Cartilage [dGEMRIC]*, vgl. Kap.1.1.6) und eingeschränkt mittels standardisierter Röntgenaufnahmen möglich. Dabei sollten diese Studien - nach derzeitigen Richtlinien - mindestens zwei, besser drei Jahre dauern²³³. Weil die GOAT-Studie primär über eine Laufzeit von 6 Monaten geplant war, waren radiologische Verlaufskontrollen nicht Teil des Studienprotokolls. In zukünftigen Projekten sollte dies bedacht werden und ggfs. um weitere Parameter ergänzt werden. Sog. „OA-Biomarker“ (z.B. *Cartilage Oligomeric Matrix Protein [COMP]*) können zukünftig ein probates Mittel sein, um den Behandlungserfolg zu objektivieren. Diese werden

gerade in einer Initiative der Weltarthrosegesellschaft OARSI näher auf Ihre Eignung untersucht²³⁴⁻
236.

5.4 Zusammenfassung und Diskussion der Untersuchungsergebnisse

Die vorliegende GOAT-Studie (German Orthokine OsteoArthritis Trial) befasst sich mit den Behandlungsergebnissen von intraartikulären Injektionen mit autologem, konditioniertem Serum (ACS), Hyaluronsäure (HA; HyaJect®) und einem Placebopräparat (physiologische Kochsalzlösung) bei Probanden mit Osteoarthritis (OA) der Knie.

Die Studie wurde kontrolliert, prospektiv und randomisiert durchgeführt. Ziel war die vergleichende Wirksamkeitsbewertung des ACS unter Berücksichtigung von Schmerz-, Steifigkeits- und Funktionsparametern, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der globalen Einschätzung der Therapiewirksamkeit durch den Probanden. Die Häufigkeit und Schwere Unerwünschter Ereignisse (UE) wurden als Sicherheitsparameter verwendet.

An 376 Probanden mit OA (K/L Stadium II – III) und deutlichen Schmerzen auf der visuellen Analogskala (VAS) wurde der therapeutische Nutzen mittels *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC), VAS, *Global Patient Assessment* (GPA) und der *Medical Outcomes Study Short Form-8* (SF- 8) über 6 Monate doppelblind („*masked observer*“) und über 2 Jahre mit verblindetem Beobachter ermittelt.

Im statistischen Vergleich aller Verlaufsparemeter (Haupt- und Nebenzielkriterien) zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit der ACS-Therapie. In allen drei Gruppen kam es, verglichen mit den Ausgangswerten, zu signifikanten Verbesserungen ($p < 0,001$). ACS-Probanden zeigten an allen Zeitpunkten statistisch signifikant die größte Reduktion in allen erhobenen Parametern (Scores) für Gelenkschmerz und Steifigkeit, die größte Verbesserung von Funktion und Lebensqualität sowie die höchste Zufriedenheit (jedes $p < 0,001$ für den Vergleich mit HA und NaCl). Demgegenüber gab es zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen der HA- und der NaCl-Gruppe in Bezug auf Schmerz, Funktion, Gelenksteifigkeit, Therapiezufriedenheit oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (jedes $p > 0,05$; alle Zeitpunkte).

Unerwünschte Ereignisse (UE) traten in der ACS Gruppe und in der Placebogruppe gleich häufig auf ($p > 0,05$). Signifikant häufiger traten UE in der HA-Gruppe auf ($p < 0,05$). Es kam zu keiner Infektion.

5.5 Einordnung in die aktuelle Studienlage

5.5.1 HA- und NaCl- (Placebo-) Studien

Klinische Studien, systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen, welche die Wirksamkeit und die klinische Relevanz der HA untersuchten, konnten bislang keinen (eindeutig) positiven Effekt auf den Verlauf der OA aufzeigen^{64,87,89,237-239}. Ebenso wird der Zusammenhang des Therapieerfolges mit der Molekulargröße einzelner HA-Präparate kontrovers diskutiert^{89,238,240,241}.

Im Vergleich mit den Ausgangswerten demonstrierte die vorliegende Studie moderate Behandlungseffekte in der HA- und der NaCl-Gruppe. Trotz einer statistischen Power von über 80% um klinisch relevante Unterschiede zu detektieren, zeigten sich keine Unterschiede in diesen beiden Gruppen. Die Verbesserungen in der HA-Behandlungsgruppe waren in allen erhobenen Ergebnisscores nur rund halb so groß wie die in der ACS-Gruppe (WOMAC, VAS, GPA, SF-8). An dieser Stelle muss jedoch einmal betont werden, dass die mit HA behandelten Knie gar nicht so schlecht im Vergleich mit anderen Studien abgeschnitten haben. Wenn man nämlich die Ergebnisse der HA-Gruppe isoliert betrachtet und davon ausgeht, dass eine zwanzigprozentige Verbesserung einen Therapieerfolg darstellt (wie von den Fachgesellschaften empfohlen), dann erreichen knapp 50 Prozent der Probanden diese Grenze.

Angesichts des nicht-menschlichen Ursprungs der HA ist die relative große Zahl an Unerwünschten Ereignissen (UE, syn. Nebenwirkungen, z.B. allergischen Reaktionen) nicht zufällig. Klinische Untersuchungen zeigten, dass einige dieser HA-Präparate eine Art Antigen-Reaktion bei den Patienten verursachen⁹⁴. Möglicherweise verursachte dies auch die akuten Schmerzen bei einer Probandin, die daraufhin sogar stationär aufgenommen werden musste. Da keine konkrete Ursache für die Symptomatik eruiert werden konnte, ist das allerdings rein spekulativ.

Autoren von Übersichtsarbeiten und Metaanalysen berichten im Zusammenhang mit HA über eine übertriebene und überproportionale Darstellung der UE. Die Evaluation der Nebenwirkungen im Rahmen von klinischen Studien ist allerdings außerordentlich wichtig, da das signifikant erhöhte Auftreten von schwerwiegenden UE (SUE und SUSAR) den Einsatz bei vielen Patienten unmöglich machen würde. Dabei wäre es dann irrelevant, wie groß der zu erwartende Behandlungserfolg ist^{63,84,94}.

Zusätzlich zu den Problemen eines schwierigen Studiendesigns (enormer Placeboeffekt, unmögliche Verblindung des Arztes bei Verwendung der viskösen HA) machen die vielen unterschiedlichen Präparate kaum einen Vergleich oder generelle Aussagen über diese

Substanzklasse möglich. Die Weltarthrosegesellschaft OARSI sprach sich mit einem relativ niedrigem sog. „*Strength Of Recommendation*“ (SOR) -Wert von 64 (von 100 möglichen Punkten) nur zurückhaltend für die HA aus⁶¹. In der NICE-Therapieempfehlung⁶³ wird die HA-Therapie wegen der verfügbaren Datenlage sogar explizit als „nicht zu empfehlen“ gekennzeichnet. Laut Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Therapie von degenerativen Gelenkerkrankungen sind die bisherigen Studienergebnisse zur HA bei der intraartikulären Behandlung der OA „widersprüchlich und können somit nicht als sicher Beleg einer klinisch relevanten Wirksamkeit angesehen werden“⁶⁵. Die aktuellen Therapieempfehlungen der AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons) weisen nach Sichtung neuester Studien in ihrer überarbeiteten Fassung vom 18. Juni 2013 die HA als „nicht zu empfehlen“ aus⁵⁹, während in einer Vorgängerversion (2009), die HA zwar auch nicht explizit empfohlen wurde, aber zumindest die Datenlage als „inkonklusiv“ beschrieben wurde (übersetzt aus dem Englischen).

Eine Schwierigkeit in der Beurteilung der HA-Wirkung stellt weiterhin der bekannt verzögerte Wirkeintritt dar. Pharmakokinetisch wird das injizierte Material rasch aus dem Gelenk eliminiert, aber das Maximum der klinischen Verbesserungen erscheint nicht sofort, sondern meist erst im Verlauf der Behandlung nach einigen Wochen. Der Effekt persistiert jedoch über die eigentlichen Halbwertszeiten der Präparate an sich hinaus²⁴².

Erstaunlich gut und vor allen Dingen langanhaltend waren die Ergebnisse der Probanden, die im Rahmen der Studie lediglich mit Kochsalzinjektionen (NaCl als nicht-aktive Substanz) behandelt wurden²⁴³. Diese Beobachtungen entsprechen zwar den allgemein bekannten, signifikanten Placeboreaktionen bei Probanden mit einer Gonarthrose, allerdings zeigte sich bei der Placebo-Gruppe eine länger andauernde, günstige Reaktion als nach den Ergebnissen früherer Studien mit ähnlichem Design zu erwarten gewesen wäre^{238,244-250}. Erklärbar sein mag das durch die Tatsache, dass alle Probanden vom Studienteam intensiv betreut wurden und jederzeit um Rat und Hilfe bitten konnten. So wird beispielsweise zur Verbesserung der Einschränkungen durch die OA in verschiedenen Leitlinien (z.B. OARSI⁶⁰) empfohlen, den Patienten regelmäßig (telefonisch) zu kontaktieren um ihm die Möglichkeit zu geben über das Erlebte zu sprechen und offene Fragen zu klären.

5.5.2 ACS - (OA-)Studien

Ein generell gesteigertes Interesse an biotechnologischen, autologen Therapieformen und sicherlich auch diese viel versprechenden 6-Monats- und 2-Jahresergebnisse der vorliegenden Pionierstudie haben in der Zwischenzeit zur Durchführung einer Reihe weiterer Studien zum Einsatz der ACS-

Therapie und neuerdings auch verschiedener PRP-Präparationen in der Behandlung der OA geführt.

Yang et al.²⁰⁸ Universität Utrecht (NL)

| | |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ziel | Vergleich Wirksamkeit und Sicherheit der ACS Therapie im Vergleich zu Placebo |
| Design | Multicenter RCT |
| Messinstrumente | KOOS, KSCRS, VAS |
| Anzahl Probanden | 182 Probanden mit Knie-OA Grad I-III |
| Anzahl Behandlungen | 6 Mal, 2-mal pro Woche. 2ml ACS |
| Follow-up | 12 Monate |
| Ergebnisse | Hauptzielkriterium nicht erreicht. <i>Signifikante KOOS_{Symptom} und KOOS_{Sport} Reduktion im Gruppenvergleich</i> |
| Schlussfolgerung | <i>„Autologous interleukin-1 receptor antagonist improves function and symptoms in osteoarthritis when compared to placebo“</i> |

In dieser prospektiven, randomisierten und kontrollierten Knie-OA-Studie verbesserte die ACS-Therapie im Vergleich zu NaCl-Injektionen die Funktionen und Symptome der OA²⁰⁸. In den untersuchten Ergebnisparametern zeigten die ACS-Probanden konsistent bessere Ergebnisse als die NaCl-Probanden. Die Unterschiede für KOOS_{Symptom} und KOOS_{Sport} (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) sowie des KSCRS_{surgeons part} (Knee Society Clinical Rating System) zeigten eine signifikante Überlegenheit von ACS gegenüber NaCl. Bei gleichzeitiger Einnahme von NSAR war das ACS dem NaCl signifikant überlegen. Mit ACS behandelte Probanden zeigten im Vergleich zu den NaCl-Probanden eine signifikant erhöhte sportliche Aktivität. Auch NaCl zeigte wiederum einen enormen therapeutischen Effekt (Effektgröße [*effect size*] nach 6 Monaten: VAS r=0,33; WOMAC r=0,25). Das primäre Hauptzielkriterium, ein 30 %iger Unterschied im WOMAC zwischen den Gruppen, wurde jedoch nicht erreicht (p>0,5). Insgesamt war der Effekt laut WOMAC-Daten nicht so stark wie der Effekt in der GOAT-Studie. Die Effektgrößen in der ACS-Gruppe lagen nach 6 Monaten bezüglich der VAS bei r=0,32 (respektive. r=0,73 in der GOAT Studie) und hinsichtlich des WOMAC bei r=0,23 (GOAT: r=0,54).

Die niederländischen Autoren führen dies z.T. auf die nachgewiesene erhöhte sportliche Aktivität der ACS-Probanden zurück (s.o.). Sie wiesen der ACS-Therapie, anders als Placebo, zwar eine eindeutig biologische Antwort auf die Erkrankung zu, konnten aber in ihren Schlussfolgerungen keine klare Therapieempfehlung aussprechen. Nebenbei bemerkt sah das Studienprotokoll für den Fall der Wirksamkeit der ACS-Therapie eine nachträgliche Behandlung der NaCl-Gruppe mit ACS vor. Nach Beendigung der Studie und Auswertung der Daten entschied die Studienleitung dann nachträglich nahezu alle NaCl-Probanden mit dem ACS zu behandeln²¹³.

Mit der GOAT-Studie sind diese Ergebnisse jedoch nur zum Teil vergleichbar, da die Einschlusskriterien (s.u.: niedrigere Ausgangswerte für Schmerzen bei Studieneinschluss [VAS > 40 mm]), die erlaubte Begleitmedikation, die Messinstrumente für den Behandlungserfolg, die statistische Methoden und die Beobachtungsdauer unterschiedlich waren.

Baselga und Hernandez²²⁵, Hospital Ruber Internacional, Madrid (E)

| | |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ziel | Langzeituntersuchung der ACS-Therapie bei Probanden mit hochsymptomatischer OA der Knie |
| Design | Prospektive Interventionsstudie |
| Messinstrumente | WOMAC, VAS |
| Anzahl Probanden | 118 Probanden; OA Grad I-IV |
| Anzahl Behandlungen | 4-mal, einmal pro Woche + 30 Einheiten Physiotherapie (4 Wochen nach der letzten Injektion) |
| Follow-up | 24 Monate |
| Ergebnisse | Statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion aller gemessener Scores unabhängig vom OA-Grad |
| Schlussfolgerung | <i>“The Orthokine® therapy has an outstanding statistically and clinically significant long lasting effect on severely symptomatic knee OA. It may postpone joint surgery”</i> |

In einer prospektiven Anwendungsbeobachtung bei Probanden mit („hoch“-) symptomatischer Knie-OA (Durchschnitts-VAS zu Studienbeginn: 8,1 auf einer Skala von 0-10) wurde die Wirkung der ACS-Therapie nicht nur bzgl. Schmerz- und Funktionswerten untersucht: Da es sich dabei ausschließlich um Probanden handelte, die ins Zentrum zur Durchführung einer Knieoperation vorgestellt wurden, ließen sich durch den Versuchsaufbau zumindest indirekt Aussagen darüber treffen, ob durch die Therapie eine anstehende Operation hinausgezögert werden konnte. Probanden erhielten dabei je 4 Injektionen mit ACS sowie ein standardisiertes intensives krankengymnastisches Übungsprogramm. Bezüglich der Schmerz- und Funktionswerte zeigten sich statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen in allen Erhebungsinstrumenten. Etwa 80 Prozent der Probanden berichteten beispielsweise nach 2 Jahren noch über eine über 80 %ige Verbesserung im WOMAC. Somit liegen die Verbesserungen deutlich höher als in der GOAT-Studie. Weder Alter, Geschlecht oder auch der BMI-Score hatten einen Einfluss auf das Behandlungsergebnis. Dies ist insoweit bedeutend, da hier erstmalig auch einige Probanden mit viertgradiger OA mitbehandelt wurden, die eigentlich zur Endoprothesenimplantation anstanden. Nur einer dieser 13 OA-Grad-4-Probanden musste im Laufe der zweijährigen Nachuntersuchung mittels TEP versorgt werden. Insgesamt war der Schmerzwert zu Studienbeginn der größte prädiktive Faktor für den Behandlungseffekt. Hohe WOMAC-Werte bei der Ausgangserhebung

(Baselinewerte) korrelierten mit den größten Reduktionen der Schmerzwerte und Verbesserungen in den Funktionsscores.

Allerdings sind diese Ergebnisse jedoch nur vorsichtig euphorisch zu interpretieren, da es sich lediglich um eine kleine, unkontrollierte Fallserie handelt, Kontrollgruppen fehlen und der Einfluss der Physiotherapie für den Gesamtverlauf schlecht einschätzbar ist.

ACS bei Coxarthrose

Nicht mit der OA der Knie sondern der Coxarthrose befasst sich ein weiteres, kürzlich veröffentlichtes Studienprojekt²²². Dabei wurde insbesondere dahingehend untersucht, ob sich die positiven Effekte der Therapie mit ACS (2 ml pro Injektion) durch zusätzliche Gabe von Glukokortikoiden (Triamcinolon[®] 10mg) oder rekombinaten IL-1Ra (0,2 ml *rh*IL-1Ra; Kineret, Anakinra[®]) steigern ließen. So wurden die Effekte von ACS (46 Probanden, 62 Gelenke) mit ACS+Triam (56 Probanden, 71 Gelenke) sowie mit ACS+Triam+*rh*IL-1Ra (17 Probanden, 17 Gelenke) verglichen und retrospektiv ausgewertet. Prä- und Postbehandlungswerte differierten signifikant und zeigten so eine deutliche Beschwerdereduktion in allen drei Behandlungsgruppen an (jedes $p < 0,001$). Einhundertneunzehn von 150 behandelten Gelenken (79,3%) erfuhren eine relevante Schmerzlinderung. Aufgeschlüsselt auf die Gruppen lag die Erfolgsrate (positive „Responder“) des ACS allein bei 82,3% (N=51), von ACS+Triam bei 73,2% (N=52) und von ACS+Triam+*rh*IL-1Ra bei 94,1% (N=16). Tendenziell verschlechterte hier also die zusätzliche Gabe von Glukokortikoiden die Behandlungsergebnisse. Dies stellt einen synergistischen Therapieeffekt in Frage. Die Gabe von *rh*IL-1Ra erhöhte dagegen geringfügig den Therapieeffekt. Der Gruppenvergleich ergab jedoch keine signifikanten Unterschiede ($p=0,14$ beim Vergleich der Erfolgsraten, $p=0,09$ beim Vergleich der VAS-Werte). Eine separate Analyse bzw. Stratifikation der Behandlungsergebnisse nach OA-Schweregrad (Kellgren und Lawrence: „mild OA“: 96 Gelenke vs. „severe OA“: 54 Gelenke) zeigte keine Korrelation auf ($p > 0,05$).

5.5.3 Vergleich mit PRP-Studien

Der Vergleich mit einzelnen Ergebnissen aus Anwendungsbeobachtungen, Fall-Kontrollstudien und Resultaten randomisierter, kontrollierter, klinischer Studien (RCTs) zu PRP-Präparationen ist äußerst schwierig. Das liegt daran, dass die meisten PRP-Studien nur kleine Stichprobengrößen umfassen, unterschiedliche Herstellungsarten mit variablen Inhaltsstoffen verwenden und nur selten Referenz- bzw. Placebo-kontrolliert sind^{130,251}. Ein direkter Vergleich zwischen ACS und einem PRP existiert bis heute gar nicht.

Obwohl diese Studien ausnahmslos erst nach der GOAT-Studie erschienen sind und das Wirkprinzip eines PRP etwas anders postuliert wird (siehe *Tabelle 8*), erscheint es an dieser Stelle trotzdem sinnvoll eine Übersicht bislang verfügbarer Daten mitzudiskutieren: Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen^{132,252,253} legen nahe, dass es auch bei PRP-Präparationen eine „*considerable uncertainty*“ bezüglich des klinischen Benefits bei einer Vielzahl von orthopädischen Erkrankungen - inklusive und speziell der OA - gibt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die PRP-Präparationen bei vergleichbaren Indikationen, der gering- bis mittelgradigen OA, eingesetzt werden¹³⁰. In Studien zur Wirksamkeit wird, analog zur GOAT-Studie, oft gegen HA und gegen NaCl (Placebo) getestet. Anders als in den o.g. Studien zum ACS, scheinen die Effekte des PRP zeitlich mehr limitiert zu sein. Kon et al.¹⁴¹⁻¹⁴³ berichten in der bislang größten Studie mit dem längsten *Follow-up*-Intervall, dass die besten Ergebnisse 9 Monate nach Therapie zu messen waren. Zwei Jahre nach den Injektionsserien waren die Ergebnisse nochmal wiederum signifikant schlechter als nach 12 Monaten. Patel et al.¹⁵⁰ berichteten in einer weiteren Studie über eine Verschlechterung bereits nach 6 Monaten.

Spannend wird es sein zu sehen, wie sich die Ergebnisse der Studie von Cerza et al.¹⁴⁸ im Langzeitverlauf entwickeln werden. Dabei wird autologes, konditioniertes Plasma (*Autologous Conditioned Plasma* - ACP, Fa. Arthrex, Frechen) getestet (welches wiederum definitionsgemäß eigentlich ein *Platelet-Poor Plasma* - PPP ist, s.o.). Nach den bislang überschaubaren 6 Monaten sind die Ergebnisse in etwa vergleichbar mit der GOAT-Studie.

Einzelne Arbeitsgruppen fanden in PRP-Studien keine Korrelation zwischen dem OA-Grad (höhergradige OA vs. beginnende/mittlere OA) und dem Behandlungsergebnis¹⁴¹⁻¹⁴³. Nachdem in einer Studie von Filardo et al.¹⁴⁹ primär keine Unterschiede im Effekt von HA und dem PRP zu messen waren, zeigte sich nach der Stratifikation der Ergebnisse ein besserer Trend für PRP bei gering-gradiger OA auf. Somit erscheint eine weitere Klärung dieses Sachverhaltes sowie auch generell des Nutzens von PRP im Rahmen weiterer kontrollierter Studien angebracht.

Wie schon gerade deutlich in einigen Studien zu PRP-Präparationen oder auch ACS-Studien aufgezeigt wurde, lässt sich vermuten, dass weniger radiologische Parameter, Alter oder Geschlecht als vielmehr die Schmerzwerte zu Studienbeginn die Ergebnisse entscheidend beeinflussen können. Dies ist enorm wichtig, denn die Schmerzwerte zu Studienbeginn sind mit die stärksten Prädiktoren für den Therapieerfolg^{210,225}. Luyten et al.²⁵⁴ widmen sich diesem Thema in einer aktuellen Übersichtsarbeit genauer und schlagen ein Klassifikationsschema vor um „*Responder*“ für neue biotechnologische Behandlungen besser definieren zu können. Weder in der GOAT-Studie noch in der niederländischen Studie wurde schon gezielt nach diesen Effekten aufgeschlüsselt oder nach verschiedenen Schmerzstärkeklassen gesucht. In zukünftigen Projekten

DISKUSSION

sollte darauf ein besonderes Augenmerk gerichtet werden, denn möglicherweise kann so ein Therapieerfolg besser vorhergesagt werden. Weitere Vergleichsstudien werden demnächst vorliegen und veröffentlicht. Die Ergebnisse werden dabei helfen die hier gewonnenen Ergebnisse zu überprüfen und klinisch einzuordnen.

5.6 Ausblick „Molekulare Orthopädie“

Ziel einer neuen Generation von OA-Therapeutika sollte die langfristige, Krankheits-modifizierende Therapie des degenerierten hyalinen Knorpels und der Gelenkumgebung sein¹⁹. Wir müssen uns verdeutlichen, dass die OA eine komplexe Erkrankung ist, die sich nicht auf singuläre Prozesse zurückführen lässt. Auch wenn bereits viel molekularbiologische Forschung diesbezüglich betrieben wurde, ist immer noch unklar, ob der Schutz oder das Wiederherstellen des Gelenkknorpels alleine den Verlauf der Erkrankung beeinflusst. Zusätzliche Strategien basieren auf der Tatsache, dass der Untergang der Gelenkknorpelzellen mit der Entwicklung der OA vergesellschaftet ist. Aus diesem Grunde gehen die Bemühungen dahin, die Apoptose oder den nekrotischen Zelltod innerhalb des Knorpels zu unterdrücken¹⁸⁷.

Wenngleich es noch vieles zu entdecken gibt, so kennt man bereits heute manche Faktoren, wie IGF-1, TGF- β oder BMPs, welche die Synthese der Knorpelmatrix anregen können. In den meisten der bisher veröffentlichten *in vitro*- und *in vivo*-Studien wurden einzelne, rekombinant hergestellte Wachstumsfaktoren separat untersucht und kaum synergistische Effekte einer Kombination von Wachstumsfaktoren. Kombinationen von Wachstumsfaktoren scheinen jedoch unabdingbar zu sein um so komplexe Prozesse wie die kartilaginäre Homöostase effektiv steuern zu können^{130,186}. Bisherige Erkenntnisse zeigen, dass keiner der untersuchten Wachstumsfaktoren die reparativen Maßnahmen alleine koordinieren kann. Das aktuelle Problem scheint also nicht der generelle Nachweis der Effektivität der Wachstumsfaktoren zu sein, sondern die Suche nach optimalen Zusammenstellungen für additive therapeutische Effekte bei möglichst geringen Nebenwirkungen²⁵. Wünschenswert wäre es Tests zu entwickeln, durch die man ein Ansprechen auf die entsprechende Therapie mit den jeweiligen Zytokinantagonisten vorhersagen kann.

Eine besondere Schwierigkeit in der Behandlung mit rekombinanten Stoffen ist außerdem, dass sie wegen der fehlenden Glykosylierung (vgl. II-1Ra, Kap.1.2.3.) nur eine kurze Halbwertszeit haben und schnell aus dem Gelenk eliminiert werden¹⁰⁶. Bei der regelmäßigen i.a.-Injektion sollte daher bedacht werden, dass auch das Risiko einer Gelenkinfektion steigt. Obwohl die Erfahrungen mit vielen, neuen Behandlungsoptionen (v.a. der autologen Präparate) zeigen, dass die klinische Verbesserung die Halbwertszeiten der einzelnen Präparate zum Teil deutlich übersteigen, braucht man Strategien diese Substanzen langfristig in einem Gelenk zur Verfügung zu stellen. Der Gentransfer kann diesen Zweck erfüllen. Wie zuerst von Bandara et al.²⁵⁵ erkannt, kann der Gentransfer die Probleme der langfristigen Bereitstellung therapeutischer Agenzien in Gelenken lösen. Die lokale, im Idealfall regulierte, Sekretion von Zytokinantagonisten und Wachstumsfaktoren durch transduzierte Zellen könnte auf diese Weise die Knorpelregeneration günstig beeinflussen. Besonders die genetische Modifikation der Synovia oder der Transfer von

Wachstumsfaktor-Genen in Chondrozyten stellen Lösungsansätze dar, wobei mehr Fortschritte in der Genthherapie der Synovia zu verzeichnen sind, als in der Therapie des Knorpels. In diesem Zusammenhang werden besonders die Gene für IL-1Ra, BMP-2 und IGF-1 näher untersucht. Erste Grundlagenstudien rechtfertigen dieses Konzept und führten zum Beginn einer Reihe von klinischen Studien über den Einsatz der Genthherapie²⁵⁶⁻²⁵⁸.

Die Entwicklung von Antizytokintherapeutika, die auch „Biologicals“ oder „Immunobiologika“ genannt werden, steht bei der OA - im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis (RA) - noch am Beginn. Präklinisch feststellbare Effekte zum Einsatz von Antizytokinen (u.a. Zytokin-Antagonisten, Rezeptor-Antagonisten, Zytokin-Hemmer, Monoklonale Antikörper) bieten einen zukunftsweisenden Ansatz⁴⁰. Klinische Studien unter kontrollierten Bedingungen und mit mittel- und langfristigen Verläufen stehen allerdings zurzeit noch aus. In der Zukunft kann es möglich sein die Rezeptoren und die intrazellulären Signalübertragungswege zu manipulieren, die üblicherweise von Zytokinen oder Wachstumsfaktoren benutzt werden oder um einen direkten Einfluss auf die Genexpression der Zielzellen zu nehmen (vgl. *Abbildung 1*). Wegen der hochgradigen Redundanz und der komplizierten Feedbackmechanismen zwischen den beteiligten Zytokinen wird es notwendig sein die Prozesse der zell-spezifischen Signaltransduktion der beteiligten Gewebe ebenfalls näher zu charakterisieren.

Allgemein ist noch nicht näher bekannt welches exakte Timing (welche OA-Phase, OA-Grad, Probandenalter etc.), welche Frequenz oder Dosierung für die *in vivo*-Applikationen biotechnologischer Präparationen notwendig sind, um so einen (der natürlichen Situation ähnlichen) optimalen Effekt zur Eindämmung der Knorpelläsion bzw. zur Knorpelrekonstruktion erreichen zu können. Dies wird sich auch zukünftig als schwierig gestalten, denn *in vivo* zeigt der hyaline Knorpel eine mit dem Alter abnehmende Fähigkeit auf Wachstumsfaktoren zu reagieren. Zudem stellen auch das heterogene Erscheinungsbild der OA²⁵⁹ und die Übertragung von Tiermodellen auf die Relevanz bei Menschen zu lösende Probleme dar²⁶⁰.

5.7 Schlussfolgerung und praktische Relevanz

Auf der Grundlage der doppel-blind erhobenen 6-Monatsergebnisse und der Beobachter-verblindet erhobenen Zweijahresergebnisse lässt sich zusammenfassend feststellen, dass die intraartikuläre Anwendung von ACS (hergestellt mit dem Orthokin[®]-Therapiesystem) bei Patienten mit mittelgradiger, schmerzhafter OA der Kniegelenke zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Zeichen und Symptome führt. Das ACS kann aufgrund seiner rein autologen Herkunft als sicher angesehen werden. Klinisch schwerwiegende, unerwünschte Wirkungen wurden in dieser Beobachtungsphase nicht festgestellt. Behandelnde Ärzte haben somit eine weitere konservative Therapiemethode auf biologischer Basis zur Verfügung, bei der ein Behandlungseffekt belegt ist.

Aus den gewonnenen Daten lässt sich nicht eindeutig belegen, dass ein signifikanter Einfluss auf Arbeitsausfall, Frühberentungen und Invalidität stattfindet. Dies ist zwar zu erhoffen, muss aber in weiterführenden Studien noch bestätigt werden. Zudem stehen - wie insgesamt bei der Einschätzung der biotechnologischen Therapiekonzepte - Kosten-Nutzen Rechnungen an, um die Wirtschaftlichkeit der Verfahren im Gesamtzusammenhang beurteilen zu können.

Weitere klinische Studien werden folgen, um Langzeitwirkungen zu untersuchen und um herauszufinden, ob die gemessenen Effekte Symptom-, Struktur- oder Krankheits-modifizierend sind. Dieses neu gewonnene Wissen kann und wird - wie die hier vorliegende GOAT-Studie - zur Weiterentwicklung biotechnologischer Konzepte in der Therapie degenerativer wie auch inflammatorischer Gelenkerkrankungen beitragen.

6 Literaturverzeichnis

1. Attur MG, Dave M, Akamatsu M, Katoh M, Amin AR. Osteoarthritis or osteoarthrosis: the definition of inflammation becomes a semantic issue in the genomic era of molecular medicine. *Osteoarthritis Cartilage*. Jan 2002;10(1):1-4.
2. Fassbender HG, Anefeld M, Wilhelmi G, Maier R. *Gelenkknorpel und Arthrose*: Documenta Geigy; 1989.
3. Hackenbroch MH. *Arthrosen Basiswissen zu Klinik, Diagnostik und Therapie*. Stuttgart ; New York Thieme; 2002.
4. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. Jan 2010;18(1):24-33.
5. Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, Jordan JL, Protheroe J, Jordan KP. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. Nov 29 2014.
6. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med*. Oct 17 2000;133(8):635-646.
7. Felson DT. Risk factors for osteoarthritis: understanding joint vulnerability. *Clin Orthop Relat Res*. Oct 2004(427 Suppl):S16-21.
8. Simonet WS. Genetics of primary generalized osteoarthritis. *Mol Genet Metab*. Sep-Oct 2002;77(1-2):31-34.
9. Moser C, Maixner W, Diatchenko L, Makarov S, Wehling P. Genetische Basis von Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung bei chronischen Schmerzsyndromen und orthopädisch degenerative Erkrankungen. . *56. Jahrestagung der Vereinigung süddeutscher Orthopäden e.V., Kurzreferate der Vorträge VSO 2008, Baden-Baden, 01.-04.05.2008 P41*. 2008.
10. van den Berg WB. Osteoarthritis year 2010 in review: pathomechanisms. *Osteoarthritis Cartilage*. Apr 2011;19(4):338-341.
11. Loeser RF. Osteoarthritis year in review 2013: biology. *Osteoarthritis Cartilage*. Oct 2013;21(10):1436-1442.
12. Sulzbacher I. Arthrose - Histologie und pathogenetische Ansätze. *Der Radiologe*. 2000;40(12):1126-1133.
13. Felson DT. Osteoarthritis as a disease of mechanics. *Osteoarthritis Cartilage*. Jan 2013;21(1):10-15.
14. Elahi S, Cahue S, Felson DT, Engelman L, Sharma L. The association between varus-valgus alignment and patellofemoral osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. Aug 2000;43(8):1874-1880.
15. Polisson R. Innovative therapies in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. Dec 2001;3(6):489-495.
16. Karsdal MA, Christiansen C, Ladel C, Henriksen K, Kraus VB, Bay-Jensen AC. Osteoarthritis - a case for personalized health care? *Osteoarthritis Cartilage*. Jan 2014;22(1):7-16.
17. Smith MD, Triantafillou S, Parker A, Youssef PP, Coleman M. Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. *J Rheumatol*. Feb 1997;24(2):365-371.
18. Moser C, Baltzer A, Reinecke J, Wehling P. Die Rolle der Zytokine bei Knorpeldefekten und in der Knorpeltherapie. *Arthroscopie*. 2005;18:181-185.

19. Moser C, Ilg A, Wehling P. Zytokinantagonisten in der Behandlung der Gonarthrose. in J. Jerosch (Herausgeber): *Fortbildung Orthopädie - Traumatologie*. 2006;Band 12: Knie:15-24.
20. Millward-Sadler SJ, Wright MO, Davies LW, Nuki G, Salter DM. Mechanotransduction via integrins and interleukin-4 results in altered aggrecan and matrix metalloproteinase 3 gene expression in normal, but not osteoarthritic, human articular chondrocytes. *Arthritis Rheum*. Sep 2000;43(9):2091-2099.
21. Goldring SR, Goldring MB. The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*. Oct 2004(427 Suppl):S27-36.
22. Goldring MB. Osteoarthritis and cartilage: the role of cytokines. *Curr Rheumatol Rep*. Dec 2000;2(6):459-465.
23. de Lange-Brokaar BJ, Ioan-Facsinay A, van Osch GJ, et al. Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartilage*. Dec 2012;20(12):1484-1499.
24. Arend WP. Physiology of cytokine pathways in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. Feb 2001;45(1):101-106.
25. Nüsslein H. *Zytokinwirkung und Zytokinhemmstoffe in der Rheumatologie - Klinischer Einsatz von Immunmodulatoren*. Bremen: UNI-MED; 2004.
26. Poole AR, Kojima T, Yasuda T, Mwale F, Kobayashi M, Lavery S. Composition and structure of articular cartilage: a template for tissue repair. *Clin Orthop Relat Res*. Oct 2001(391 Suppl):S26-33.
27. Martel-Pelletier J, McCollum R, DiBattista J, et al. The interleukin-1 receptor in normal and osteoarthritic human articular chondrocytes. Identification as the type I receptor and analysis of binding kinetics and biologic function. *Arthritis Rheum*. May 1992;35(5):530-540.
28. Towle CA, Hung HH, Bonassar LJ, Treadwell BV, Mangham DC. Detection of interleukin-1 in the cartilage of patients with osteoarthritis: a possible autocrine/paracrine role in pathogenesis. *Osteoarthritis Cartilage*. Sep 1997;5(5):293-300.
29. 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*. Mar 16 2005.
30. Arend WP, Malyak M, Guthridge CJ, Gabay C. Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology. *Annu Rev Immunol*. 1998;16:27-55.
31. Wehling P, Cleveland SJ, Heining K, Schulitz KP, Reinecke J, Evans CH. Neurophysiologic changes in lumbar nerve root inflammation in the rat after treatment with cytokine inhibitors. Evidence for a role of interleukin-1. *Spine*. Apr 15 1996;21(8):931-935.
32. Tetlow LC, Adlam DJ, Woolley DE. Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human osteoarthritic cartilage: associations with degenerative changes. *Arthritis Rheum*. Mar 2001;44(3):585-594.
33. Grönemeyer D, Thiel J, Moser C. Kap. 6.2 (Biotechnologische Therapien) in: *Tomographische Periradikuläre Mikrotherapie*. Berlin: ABW Verlag; 2013.
34. Fuchs S. Kap. 8 (Hyaluronsäure) in *Susanne Fuchs: Münsteraner Streitgespräche - Arthrose, Neues über Genese und Therapie*: Springer; 2004.
35. Fortier LA, Barker JU, Strauss EJ, McCarrel TM, Cole BJ. The role of growth factors in cartilage repair. *Clin Orthop Relat Res*. Oct 2011;469(10):2706-2715.

36. Schneider U. *Kap. 7 (Wachstumsfaktoren) in Susanne Fuchs: Münsteraner Streitgespräche - Arthrose, Neues über Genese und Therapie*: Springer; 2004.
37. Garstang SV, Stitik TP. Osteoarthritis: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *Am J Phys Med Rehabil*. Nov 2006;85(11 Suppl):S2-11; quiz S12-14.
38. Moskowitz RW, Altman R, Hochberg MC, Buckwalter JA, Goldberg VM. *Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/Surgical Management*: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
39. Rabenberg M. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 54 Arthrose. *Robert Koch Institut Berlin, Statistisches Bundesamt* 2013; https://www.gbe-bund.de/gbe10/f?f=Text_Arthrose_Gesundheitsberichterstattung_Themenhefte_Juni_2013_15760D. zuletzt besucht: 04.01.2015.
40. Bach GL, Förster KK. Medikamentöse Therapie: Nur symptomatische oder auch kausale Behandlung? *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*. 2003;6(54):199-204.
41. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis*. Dec 1957;16(4):494-502.
42. Michael JW, Schluter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arztebl Int*. Mar 2010;107(9):152-162.
43. Felson DT, Naimark A, Anderson J, Kazis L, Castelli W, Meenan RF. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*. Aug 1987;30(8):914-918.
44. Anderson JJ, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). Evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work. *Am J Epidemiol*. Jul 1988;128(1):179-189.
45. 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*. Feb 2001;60(2):91-97.
46. Pereira D, Peleteiro B, Araujo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. Nov 2011;19(11):1270-1285.
47. Hannan MT, Felson DT, Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. Jun 2000;27(6):1513-1517.
48. Robert-Koch-Institut(Hrsg). Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit für Deutschland aktuell 2010". *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, RKI, Berlin* 2012; PDF-Datei zu erreichen unter <http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA2010.html>. zuletzt besucht: 04.01.2015.
49. GBE. GBE Bund: Gesundheit in Deutschland - Arthrose Kapitel 1.2.5.3. 2006; PDF-Datei zu erreichen unter https://www.gbe-bund.de/gbe10/f?f=Text_Arthrose_Kapitel_1_2_5_3_Gesundheit_in_Deutschland_2006_10412D zuletzt besucht: 04.01.2015.
50. Statistisches-Bundesamt. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patientinnen und Patienten). 2013 (Stand 01.06.2013); zitiert nach Rabenberg (Literaturstelle 39, 2013) zu erreichen und mit gestaltbaren Tabellen editierbar unter www.gbe-bund.de.

51. Ulrich-Vinther M, Maloney MD, Schwarz EM, Rosier R, O'Keefe RJ. Articular cartilage biology. *J Am Acad Orthop Surg*. Nov-Dec 2003;11(6):421-430.
52. Statistisches-Bundesamt. Krankheitskostenrechnung, Krankheitskosten nach Einrichtungen und Geschlecht. 2013 (Stand 01.06.2013); zitiert nach Rabenberg (Literaturstelle 39, 2013) zu erreichen und mit gestaltbaren Tabellen editierbar unter www.gbe-bund.de.
53. D'Ambrosia RD. Epidemiology of osteoarthritis. *Orthopedics*. Feb 2005;28(2 Suppl):s201-205.
54. Lohmander LS. What can we do about osteoarthritis? *Arthritis Res*. 2000;2(2):95-100.
55. Dougados M. Recommendations for the registration of drugs used in the treatment of osteoarthritis. Group for the respect of ethics and excellence in science (GREES): osteoarthritis section. *Ann Rheum Dis*. Aug 1996;55(8):552-557.
56. Bruyere O, Burllet N, Delmas PD, Rizzoli R, Cooper C, Reginster JY. Evaluation of symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis using the GRADE system. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:165.
57. Richter W, Diederichs S. [Regenerative medicine in orthopaedics. Cell therapy - tissue engineering - in situ regeneration]. *Orthopade*. Sep 2009;38(9):859-867; quiz 868-859.
58. Rosier RN, Evans CH. *Molecular Biology in Orthopaedics*: Amer Academy of Orthopaedic; 2003.
59. Brown GA. AAOS clinical practice guideline: treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg*. Sep 2013;21(9):577-579.
60. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. Feb 2008;16(2):137-162.
61. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, 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*. Sep 2007;15(9):981-1000.
62. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. Apr 2010;18(4):476-499.
63. Conaghan PG, Dickson J, Grant RL. Care and management of osteoarthritis in adults: summary of NICE guidance. *BMJ*. Mar 1 2008;336(7642):502-503.
64. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, 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*. Dec 2003;62(12):1145-1155.
65. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Arzneiverordnung in der Praxis. Empfehlungen zur Therapie von degenerativen Gelenkerkrankungen. 2008; PDF zu erreichen unter <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Gelenkerkrankungen.pdf>. zuletzt besucht: 04.01.2015.
66. Pinto D, Robertson MC, Abbott JH, Hansen P, Campbell AJ. Manual therapy, exercise therapy, or both, in addition to usual care, for osteoarthritis of the hip or knee. 2: economic evaluation alongside a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. Oct 2013;21(10):1504-1513.

67. Maricar N, Parkes MJ, Callaghan MJ, Felson DT, O'Neill TW. Where and how to inject the knee--a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. Oct 2013;43(2):195-203.
68. Bernau A, Heeg P. [Intraarticular punctures and injections: indications--prevention of infection--technique--complications]. *Orthopade*. Jun 2003;32(6):548-569.
69. Maricar N, Callaghan MJ, Felson DT, O'Neill TW. Predictors of response to intra-articular steroid injections in knee osteoarthritis--a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. Jun 2013;52(6):1022-1032.
70. Menkes CJ. Intraarticular treatment of osteoarthritis and guidelines to its assessment. *J Rheumatol Suppl*. Sep 1994;41:74-76.
71. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2):CD005328.
72. Creamer P. Intra-articular corticosteroid treatment in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. Sep 1999;11(5):417-421.
73. Morand E. Corticosteroids in the treatment of rheumatologic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. May 1997;9(3):200-205.
74. Iannitti T, Lodi D, Palmieri B. Intra-articular injections for the treatment of osteoarthritis: focus on the clinical use of hyaluronic acid. *Drugs R D*. 2011;11(1):13-27.
75. Auerbach B. *Ergebnisse einer prospektiven randomisierten Studie zur Wirksamkeit hochvernetzter Hyaluronsäure bei der Behandlung der Gonarthrose*, Diss. Justus-Liebig-Universität Giessen; 2001/2002.
76. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*. Aug 1993;39:3-9.
77. Langer HE. Arthrose-Behandlung mit künstlicher Gelenkflüssigkeit (Hyaluronsäure). 1997-2015; <https://www.rheuma-online.de/archiv/fragen-und-antworten/antworten/fua/arthrose-behandlung-mit-kuenstlicher.html>. zuletzt besucht: 04.01.2015.
78. Fraser JR, Kimpton WG, Pierscionek BK, Cahill RN. The kinetics of hyaluronan in normal and acutely inflamed synovial joints: observations with experimental arthritis in sheep. *Semin Arthritis Rheum*. Jun 1993;22(6 Suppl 1):9-17.
79. Balazs EA, Watson D, Duff IF, Roseman S. Hyaluronic acid in synovial fluid. I. Molecular parameters of hyaluronic acid in normal and arthritis human fluids. *Arthritis Rheum*. Aug 1967;10(4):357-376.
80. Setton LA, Elliott DM, Mow VC. Altered mechanics of cartilage with osteoarthritis: human osteoarthritis and an experimental model of joint degeneration. *Osteoarthritis Cartilage*. Jan 1999;7(1):2-14.
81. Kang Y, Eger W, Koepp H, Williams JM, Kuettner KE, Homandberg GA. Hyaluronan suppresses fibronectin fragment-mediated damage to human cartilage explant cultures by enhancing proteoglycan synthesis. *J Orthop Res*. Nov 1999;17(6):858-869.
82. Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(2):54-67.
83. Rangaswamy V, Jain D. An efficient process for production and purification of hyaluronic acid from *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*. *Biotechnol Lett*. Mar 2008;30(3):493-496.

84. Clegg TE, Caborn D, Mauffrey C. Viscosupplementation with hyaluronic acid in the treatment for cartilage lesions: a review of current evidence and future directions. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* Feb 2013;23(2):119-124.
85. Fuchs S, Erbe T, Fischer HL, Tibesku CO. Intraarticular hyaluronic acid versus glucocorticoid injections for nonradicular pain in the lumbar spine. *J Vasc Interv Radiol.* Nov 2005;16(11):1493-1498.
86. Rote Liste® - Arzneimittelverzeichnis für Deutschland. 2013.
87. Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Jama.* Dec 17 2003;290(23):3115-3121.
88. 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.* Mar 2004;86-A(3):538-545.
89. Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Mullner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *Cmaj.* Apr 12 2005;172(8):1039-1043.
90. 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.
91. Rutjes AW, Juni P, da Costa BR, Trelle S, Nuesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* Aug 7 2012;157(3):180-191.
92. Colen S, van den Bekerom MP, Mulier M, Haverkamp D. Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products. *BioDrugs.* Aug 1 2012;26(4):257-268.
93. Colen S, Haverkamp D, Mulier M, van den Bekerom MP. Hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis in all joints except the knee: what is the current evidence? *BioDrugs.* Apr 1 2012;26(2):101-112.
94. Goomer RS, Leslie K, Maris T, Amiel D. Native hyaluronan produces less hypersensitivity than cross-linked hyaluronan. *Clin Orthop Relat Res.* May 2005(434):239-245.
95. Berger AE, Carter DB, Hankey SO, McEwan RN. Cytokine regulation of the interleukin-1 receptor antagonist protein in U937 cells. *Eur J Immunol.* Jan 1993;23(1):39-45.
96. Beaulieu AD, McColl SR. Differential expression of two major cytokines produced by neutrophils, interleukin-8 and the interleukin-1 receptor antagonist, in neutrophils isolated from the synovial fluid and peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* Jun 1994;37(6):855-859.
97. Re F, Mengozzi M, Muzio M, Dinarello CA, Mantovani A, Colotta F. Expression of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) by human circulating polymorphonuclear cells. *Eur J Immunol.* Feb 1993;23(2):570-573.
98. McColl SR, Paquin R, Menard C, Beaulieu AD. Human neutrophils produce high levels of the interleukin 1 receptor antagonist in response to granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and tumor necrosis factor alpha. *J Exp Med.* Aug 1 1992;176(2):593-598.
99. Bigler CF, Norris DA, Weston WL, Arend WP. Interleukin-1 receptor antagonist production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* Jan 1992;98(1):38-44.

100. Gabay C, Arend WP. Treatment of rheumatoid arthritis with IL-1 inhibitors. *Springer Semin Immunopathol.* 1998;20(1-2):229-246.
101. Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology.* 2002;39(1-2):237-246.
102. van den Berg WB. The role of cytokines and growth factors in cartilage destruction in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol.* Jun 1999;58(3):136-141.
103. Caron JP, Fernandes JC, Martel-Pelletier J, et al. Chondroprotective effect of intraarticular injections of interleukin-1 receptor antagonist in experimental osteoarthritis. Suppression of collagenase-1 expression. *Arthritis Rheum.* Sep 1996;39(9):1535-1544.
104. 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.* Jan 2002;9(1):12-20.
105. 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.* Jul 2005;32(7):1317-1323.
106. Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD, et al. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* Mar 15 2009;61(3):344-352.
107. Madry H, Kaul G, Zurakowski D, Vunjak-Novakovic G, Cucchiaroni M. Cartilage constructs engineered from chondrocytes overexpressing IGF-I improve the repair of osteochondral defects in a rabbit model. *Eur Cell Mater.* 2013;25:229-247.
108. Schalkwijk J, Joosten LA, van den Berg WB, van de Putte LB. Chondrocyte nonresponsiveness to insulin-like growth factor 1 in experimental arthritis. *Arthritis Rheum.* Jul 1989;32(7):894-900.
109. Morales TI. The insulin-like growth factor binding proteins in uncultured human cartilage: increases in insulin-like growth factor binding protein 3 during osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* Sep 2002;46(9):2358-2367.
110. Scharstuhl A, Glansbeek HL, van Beuningen HM, Vitters EL, van der Kraan PM, van den Berg WB. Inhibition of endogenous TGF-beta during experimental osteoarthritis prevents osteophyte formation and impairs cartilage repair. *J Immunol.* Jul 1 2002;169(1):507-514.
111. Elford PR, Graeber M, Ohtsu H, et al. Induction of swelling, synovial hyperplasia and cartilage proteoglycan loss upon intra-articular injection of transforming growth factor beta-2 in the rabbit. *Cytokine.* May 1992;4(3):232-238.
112. van Beuningen HM, Glansbeek HL, van der Kraan PM, van den Berg WB. Osteoarthritis-like changes in the murine knee joint resulting from intra-articular transforming growth factor-beta injections. *Osteoarthritis Cartilage.* Jan 2000;8(1):25-33.
113. Bakker AC, van de Loo FA, van Beuningen HM, et al. Overexpression of active TGF-beta-1 in the murine knee joint: evidence for synovial-layer-dependent chondro-osteophyte formation. *Osteoarthritis Cartilage.* Feb 2001;9(2):128-136.
114. Che JH, Zhang ZR, Li GZ, Tan WH, Bai XD, Qu FJ. Application of tissue-engineered cartilage with BMP-7 gene to repair knee joint cartilage injury in rabbits. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* Apr 2010;18(4):496-503.
115. Lories RJ, Luyten FP. Bone morphogenetic protein signaling in joint homeostasis and disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* Jun 2005;16(3):287-298.

116. Francis-West PH, Parish J, Lee K, Archer CW. BMP/GDF-signalling interactions during synovial joint development. *Cell Tissue Res.* Apr 1999;296(1):111-119.
117. Huch K, Wilbrink B, Flechtenmacher J, et al. Effects of recombinant human osteogenic protein 1 on the production of proteoglycan, prostaglandin E2, and interleukin-1 receptor antagonist by human articular chondrocytes cultured in the presence of interleukin-1beta. *Arthritis Rheum.* Dec 1997;40(12):2157-2161.
118. Grunder T, Gaissmaier C, Fritz J, et al. Bone morphogenetic protein (BMP)-2 enhances the expression of type II collagen and aggrecan in chondrocytes embedded in alginate beads. *Osteoarthritis Cartilage.* Jul 2004;12(7):559-567.
119. Ellman MB, Yan D, Ahmadinia K, Chen D, An HS, Im HJ. Fibroblast growth factor control of cartilage homeostasis. *J Cell Biochem.* Apr 2013;114(4):735-742.
120. Orito K, Koshino T, Saito T. Fibroblast growth factor 2 in synovial fluid from an osteoarthritic knee with cartilage regeneration. *J Orthop Sci.* 2003;8(3):294-300.
121. Orth P, Kaul G, Cucchiaroni M, et al. Transplanted articular chondrocytes co-overexpressing IGF-I and FGF-2 stimulate cartilage repair in vivo. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* Dec 2011;19(12):2119-2130.
122. Vincent TL, McLean CJ, Full LE, Peston D, Saklatvala J. FGF-2 is bound to perlecan in the pericellular matrix of articular cartilage, where it acts as a chondrocyte mechanotransducer. *Osteoarthritis Cartilage.* Jul 2007;15(7):752-763.
123. Montaseri A, Busch F, Mobasheri A, et al. IGF-1 and PDGF-bb suppress IL-1beta-induced cartilage degradation through down-regulation of NF-kappaB signaling: involvement of Src/PI-3K/AKT pathway. *PLoS One.* 2011;6(12):e28663.
124. Asanbaeva A, Masuda K, Thonar EJ, Klisch SM, Sah RL. Regulation of immature cartilage growth by IGF-I, TGF-beta1, BMP-7, and PDGF-AB: role of metabolic balance between fixed charge and collagen network. *Biomech Model Mechanobiol.* Aug 2008;7(4):263-276.
125. Pohlers D, Huber R, Ukena B, Kinne RW. Expression of platelet-derived growth factors C and D in the synovial membrane of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* Mar 2006;54(3):788-794.
126. Goldring MB, Marcu KB. Cartilage homeostasis in health and rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3):224.
127. Weinberger T. Regenerative Therapiemöglichkeiten beim Pferd – eine Übersicht. *Pferdespiegel, gefunden unter http://www.pferde-klinik.info/_download/PS308_FS_Weinberger2_1.pdf* 2008. zuletzt besucht: 04.01.2015.
128. Mehta V. Platelet-rich plasma: a review of the science and possible clinical applications. *Orthopedics.* Feb 2010;33(2):111.
129. Filardo G, Kon E, Buda R, et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* Apr 2011;19(4):528-535.
130. Kon E, Filardo G, Matteo BD, Marcacci M. PRP For the Treatment of Cartilage Pathology. *Open Orthop J.* 2013;7:120-128.
131. Kon E, Filardo G. PRP or not PRP? That is the question. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* Jun 2011;19(6):870-871.
132. Filardo G, Kon E. PRP: more words than facts. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* Sep 2012;20(9):1655-1656.
133. Al Fageh H, Nor Hamdan BM, Chen HC, Aminuddin BS, Ruszymah BH. The potential of intra-articular injection of chondrogenic-induced bone marrow stem

- cells to retard the progression of osteoarthritis in a sheep model. *Exp Gerontol.* Jun 2012;47(6):458-464.
134. Dozza B, Gobbi G, Lucarelli E, et al. A rapid method for obtaining mesenchymal stem cells and platelets from bone marrow aspirate. *J Tissue Eng Regen Med.* Jun 2014;8(6):483-492.
135. Fortier LA, Potter HG, Rickey EJ, et al. Concentrated bone marrow aspirate improves full-thickness cartilage repair compared with microfracture in the equine model. *The Journal of bone and joint surgery. American volume.* Aug 18 2010;92(10):1927-1937.
136. Gigante A, Calcagno S, Cecconi S, Ramazzotti D, Manzotti S, Enea D. Use of collagen scaffold and autologous bone marrow concentrate as a one-step cartilage repair in the knee: histological results of second-look biopsies at 1 year follow-up. *Int J Immunopathol Pharmacol.* Jan-Mar 2011;24(1 Suppl 2):69-72.
137. Gobbi A, Karnatzikos G, Scotti C, Mahajan V, Mazzuco L, Griglio B. One-step Cartilage Repair with Bone Marrow Aspirate Concentrated Cells and Collagen Matrix in Full-Thickness Knee Cartilage Lesions: Results at 2-Year Follow-up. *Cartilage.* 2011;2:286.
138. Jagodzinski M, Liu C, Guenther D, et al. Bone Marrow-Derived Cell Concentrates Have Limited Effects on Osteochondral Reconstructions in the Mini Pig. *Tissue Eng Part C Methods.* Aug 17 2013.
139. Sanchez M, Anitua E, Azofra J, Aguirre JJ, Andia I. Intra-articular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol.* Sep-Oct 2008;26(5):910-913.
140. Sampson S, Reed M, Silvers H, Meng M, Mandelbaum B. Injection of platelet-rich plasma in patients with primary and secondary knee osteoarthritis: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil.* Dec 2010;89(12):961-969.
141. Kon E, Buda R, Filardo G, et al. Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* Apr 2010;18(4):472-479.
142. Kon E, Filardo G, Di Martino A, Marcacci M. Platelet-rich plasma (PRP) to treat sports injuries: evidence to support its use. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* Apr 2011;19(4):516-527.
143. Kon E, Mandelbaum B, Buda R, et al. Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis. *Arthroscopy.* Nov 2011;27(11):1490-1501.
144. Filardo G, Kon E, Pereira Ruiz MT, et al. Platelet-rich plasma intra-articular injections for cartilage degeneration and osteoarthritis: single- versus double-spinning approach. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* Oct 2012;20(10):2082-2091.
145. Spakova T, Rosocha J, Lacko M, Harvanova D, Gharaibeh A. Treatment of Knee Joint Osteoarthritis with Autologous Platelet-Rich Plasma in Comparison with Hyaluronic Acid. *Am J Phys Med Rehabil.* Feb 28 2012.
146. Gobbi A, Karnatzikos G, Mahajan V, Malchira S. Platelet-rich plasma treatment in symptomatic patients with knee osteoarthritis: preliminary results in a group of active patients. *Sports Health.* Mar 2012;4(2):162-172.
147. Sanchez M, Fiz N, Azofra J, et al. A randomized clinical trial evaluating plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus hyaluronic acid in the short-term

- treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthroscopy*. Aug 2012;28(8):1070-1078.
148. Cerza F, Carni S, Carcangiu A, et al. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med*. Dec 2012;40(12):2822-2827.
149. Filardo G, Kon E, Di Martino A, et al. Platelet-rich plasma vs hyaluronic acid to treat knee degenerative pathology: study design and preliminary results of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:229.
150. Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, Marwaha N, Jain A. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med*. Feb 2013;41(2):356-364.
151. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. Apr 2012;64(4):465-474.
152. Roddy E, Doherty M. Guidelines for management of osteoarthritis published by the American College of Rheumatology and the European League Against Rheumatism: why are they so different? *Rheum Dis Clin North Am*. Nov 2003;29(4):717-731.
153. DGOOC. Leitlinien der Orthopädie: Gonarthrose 2nd Edition. *Deutscher Ärzte-Verlag*. 2002.
154. Moser C, Reinecke J, Wehling P. Therapie der Gonarthrose - Kritische Betrachtung existierender nationaler und internationaler Leitlinien. *Kurzreferate der Vorträge VSO 2009, Baden-Baden, 57. Jahrestagung der Vereinigung süddeutscher Orthopäden e.V. 30.04.-03.05.2009 Vortrag Nr. 152*. 2009.
155. Moser C, Reinecke J, Wehling P. Bewertung der in Deutschland gängigen Therapien bei Gonarthrose: Eine systematische Literaturrecherche. *Kurzreferate der Vorträge VSO 2009, 57. Jahrestagung der Vereinigung süddeutscher Orthopäden e.V., Baden-Baden, 30.04.-03.05.2009 Vortrag Nr. 20*. 2009.
156. 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*. Oct 2003;52(10):404-407.
157. Wehling P, Moser C, Frisbie D, et al. Autologous conditioned serum in the treatment of orthopedic diseases: the orthokine therapy. *BioDrugs*. 2007;21(5):323-332.
158. Weisshaar M, Gaji S. Autologous blood derived signaling proteins (sp) for tendon and muscle therapy in sports medicine. Higher concentration of growth factors (gf) and cytokines in Orthokine vs in ACP. *British Journal of Sports Medicine*. 2013;47(17):e4 ISSSMC 2013 Conference Abstract - No. 2012.
159. Arend WP, Leung DY. IgG induction of IL-1 receptor antagonist production by human monocytes. *Immunol Rev*. Jun 1994;139:71-78.
160. Arend WP, Malyak M, Bigler CF, Smith MF, Jr., Janson RW. The biological role of naturally-occurring cytokine inhibitors. *Br J Rheumatol*. 1991;30 Suppl 2:49-52.
161. Wehling P, Moser C, Frisbie DD, et al. Autologous Conditioned Serum in the treatment of Orthopaedic diseases - The Orthokine Therapy. *BioDrugs*. 2007;21(5):223-232.
162. Baltzer AWA, Drever R, Granrath M, Godde G, Klein W, Wehling P. Intraarticular treatment of osteoarthritis using autologous interleukine-1 receptor antagonist (IL-

- 1Ra) conditioned serum. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*. 2003;54(6):209-211.
163. Frisbie DD, Kawcak CE, Werpy 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*. Mar 2007;68(3):290-296.
164. Altman R, Brandt K, Hochberg M, et al. Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. Results from a workshop. *Osteoarthritis Cartilage*. Dec 1996;4(4):217-243.
165. Bellamy N, Kirwan J, Boers M, et al. Recommendations for a core set of outcome measures for future phase III clinical trials in knee, hip, and hand osteoarthritis. Consensus development at OMERACT III. *J Rheumatol*. Apr 1997;24(4):799-802.
166. Bellamy N, Bell MJ, Goldsmith CH, et al. Evaluation of WOMAC 20, 50, 70 response criteria in patients treated with hylan G-F 20 for knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. Jun 2005;64(6):881-885.
167. Dougados M, Leclaire P, van der Heijde D, Bloch DA, Bellamy N, Altman RD. Response criteria for clinical trials on osteoarthritis of the knee and hip: a report of the Osteoarthritis Research Society International Standing Committee for Clinical Trials response criteria initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. Nov 2000;8(6):395-403.
168. Felson DT, Anderson JJ, Lange ML, Wells G, LaValley MP. Should improvement in rheumatoid arthritis clinical trials be defined as fifty percent or seventy percent improvement in core set measures, rather than twenty percent? *Arthritis Rheum*. Sep 1998;41(9):1564-1570.
169. Stucki G, Meier D, Stucki S, et al. [Evaluation of a German version of WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) Arthrosis Index]. *Z Rheumatol*. Jan-Feb 1996;55(1):40-49.
170. Flandry F, Hunt JP, Terry GC, Hughston JC. Analysis of subjective knee complaints using visual analog scales. *Am J Sports Med*. Mar-Apr 1991;19(2):112-118.
171. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*. Nov 9 1974;2(7889):1127-1131.
172. Fuchs S, Friedrich M. [Possible influence of knee scores]. *Unfallchirurg*. Jan 2000;103(1):44-50.
173. 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*. Mar 2001;91(1-2):189-194.
174. Ware J, Kosinski E, Dewey M, Gandek B. How to score and interpret single- item health status measures: A manual for users of the sf-8 health survey (Manual). *QualityMetric Inc. Lincoln; RI*. 1999.
175. Bullinger M, Kirchberger I. *SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe Verlag; 1998.
176. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. Aug 1986;29(8):1039-1049.
177. Buckland-Wright JC. Quantitative radiography of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. Apr 1994;53(4):268-275.
178. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient

- relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*. Dec 1988;15(12):1833-1840.
179. 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*. Mar 1993;20(3):561-565.
180. Mansmann U, Witte S, Victor N. GERAC Statistical Analysis Plan - Wirksamkeit und Sicherheit von Akupunktur bei gonarthrosebedingten chronischen Schmerzen: Multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie 2004; PDF-Datei zu finden unter http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/inst_med_biometrie/pdf/51_geracGA_APlan.pdf. zuletzt besucht am 04.12.2015.
181. ICH/GCP-Leitlinie. Leitlinie zur Guten Klinischen Praxis. 2002; PDF-Datei zu finden unter http://www.dgrw-online.de/files/leitlinien_gcp_korrektur_2002_deutsche_version.pdf. zuletzt besucht: 04.01.2015.
182. Fautrel B, Combe B, Rincheval N, Dougados M. Level of agreement of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria: an analysis based on ESPOIR cohort data. *Ann Rheum Dis*. Mar 2012;71(3):386-389.
183. Martel-Pelletier J, Alaaeddine N, Pelletier JP. Cytokines and their role in the pathophysiology of osteoarthritis. *Front Biosci*. Oct 15 1999;4:D694-703.
184. Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Fahmi H, Tardif G, Pelletier JP. New thoughts on the pathophysiology of osteoarthritis: one more step toward new therapeutic targets. *Curr Rheumatol Rep*. Feb 2006;8(1):30-36.
185. Weinans H, Siebelt M, Agricola R, Botter SM, Piscoer TM, Waarsing JH. Pathophysiology of peri-articular bone changes in osteoarthritis. *Bone*. Aug 2012;51(2):190-196.
186. Evans C. Novel Biological Approaches to the Intra-Articular Treatment of Osteoarthritis. *BioDrugs*. 2005;19 (6):355-362.
187. Pulsatelli L, Addimanda O, Brusi V, Pavloska B, Meliconi R. New findings in osteoarthritis pathogenesis: therapeutic implications. *Ther Adv Chronic Dis*. Jan 2013;4(1):23-43.
188. Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP, Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. Jan 2011;7(1):33-42.
189. Sovani S, Grogan SP. Osteoarthritis: detection, pathophysiology, and current/future treatment strategies. *Orthop Nurs*. Jan-Feb 2013;32(1):25-36.
190. Mobasheri A. The future of osteoarthritis therapeutics: targeted pharmacological therapy. *Curr Rheumatol Rep*. Oct 2013;15(10):364.
191. Mobasheri A. The future of osteoarthritis therapeutics: emerging biological therapy. *Curr Rheumatol Rep*. Dec 2013;15(12):385.
192. Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA, et al. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. Oct 14 2010;363(16):1521-1531.
193. Diehl P, Gerdesmeyer L, Schauwecker J, Kreuz PC, Gollwitzer H, Tischer T. [Conservative therapy of osteoarthritis]. *Orthopade*. Feb 2013;42(2):125-139.
194. Puett DW, Griffin MR. Published trials of nonmedicinal and noninvasive therapies for hip and knee osteoarthritis. *Ann Intern Med*. Jul 15 1994;121(2):133-140.
195. Steinmeyer J. [Drug therapy of arthrosis]. *Orthopade*. Nov 2001;30(11):856-865.

196. Watson MC, Brookes ST, Kirwan JR, Faulkner A. Non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD000142.
197. Solmaz D, Sari I, Can G, et al. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the endothelial function of patients with osteoarthritis in short term. *Int J Rheum Dis*. Apr 2012;15(2):207-211.
198. Cavagna L, Caporali R, Trifiro G, Arcoraci V, Rossi S, Montecucco C. Overuse of prescription and OTC non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. Jan-Mar 2013;26(1):279-281.
199. Adebajo A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain and immobility-associated osteoarthritis: consensus guidance for primary care. *BMC Fam Pract*. 2012;13:23.
200. Scholes D, Stergachis A, Penna PM, Normand EH, Hansten PD. Nonsteroidal antiinflammatory drug discontinuation in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol*. Apr 1995;22(4):708-712.
201. Meier P, Meyer zu Straten A, Burnier M. [Selective COX-2 inhibitors and cardiovascular risk]. *Rev Med Suisse*. Feb 23 2005;1(8):543-546, 549-550.
202. Layton D, Souverein PC, Heerdink ER, Shakir SA, Egberts AC. Evaluation of risk profiles for gastrointestinal and cardiovascular adverse effects in nonselective NSAID and COX-2 inhibitor users: a cohort study using pharmacy dispensing data in The Netherlands. *Drug Saf*. 2008;31(2):143-158.
203. Cannon CP, Cannon PJ. Physiology. COX-2 inhibitors and cardiovascular risk. *Science*. Jun 15 2012;336(6087):1386-1387.
204. Menetrey J. Think biology! *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. Nov 2010;18(11):1443-1444.
205. Lau RL, Gandhi R, Mahomed S, Mahomed N. Patient satisfaction after total knee and hip arthroplasty. *Clin Geriatr Med*. Aug 2012;28(3):349-365.
206. Greene KA, Harwin SF. Maximizing patient satisfaction and functional results after total knee arthroplasty. *J Knee Surg*. Mar 2011;24(1):19-24.
207. Goldring MB. The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. Sep 2000;43(9):1916-1926.
208. Yang KG, Raijmakers NJ, van Arkel ER, 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*. Apr 2008;16(4):498-505.
209. Fox BA, Stephens MM. Treatment of knee osteoarthritis with Orthokine-derived autologous conditioned serum. *Expert Rev Clin Immunol*. May 2010;6(3):335-345.
210. Frizziero A, Giannotti E, Oliva F, Masiero S, Maffulli N. Autologous conditioned serum for the treatment of osteoarthritis and other possible applications in musculoskeletal disorders. *Br Med Bull*. 2013;105:169-184.
211. Darabos N, Haspl M, Moser C, Darabos A, Bartolek D, Groenemeyer D. Intraarticular application of autologous conditioned serum (ACS) reduces bone tunnel widening after ACL reconstructive surgery in a randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. Dec 2011;19 Suppl 1:36-46.
212. Darabos N, Hundric-Haspl Z, Haspl M, Markotic A, Darabos A, Moser C. Correlation between synovial fluid and serum IL-1beta levels after ACL surgery-preliminary report. *Int Orthop*. Apr 2009;33(2):413-418.

213. Rutgers M, Saris DB, Dhert WJ, Creemers LB. Cytokine profile of autologous conditioned serum for treatment of osteoarthritis, in vitro effects on cartilage metabolism and intra-articular levels after injection. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):R114.
214. Moser C. Response to: cytokine profile of autologous conditioned serum for treatment of osteoarthritis, in vitro effects on cartilage metabolism and intra-articular levels after injection. *Arthritis Res Ther.* Dec 17 2010;12(6):410.
215. Rutgers M, Saris DB, Dhert WJ, Creemers LB. Response to: Cytokine profile of autologous conditioned serum for treatment of osteoarthritis, in vitro effects on cartilage metabolism and intra-articular levels after injection - Authors´reply. *Arthritis Research and Therapy.* 2010;12(6):411.
216. Levy. Intraartikuläre Behandlung mit autologem irap conditionierten Serum. *Pferdespiegel.* 2005:pp. 1-5.
217. Majewski M. Accelerated healing of the rat Achilles tendon in response to autologous conditioned serum. *The American Journal of Sports Medicine.* Oct 2009;37(11):2117-2125.
218. Jarlov, Weinberger. IRAP - clinical experiences with autologous interleukin-1-receptor-antagonist (Il-1Ra) enriched protein solution (autologous conditioned serum) in equine joints. *Proceedings of the European Equine Meeting of the Year 2008 - XIV SIVE - FEEVA Congress, Venice, Italy.* 2008:p2.
219. 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.* Nov 2004;25(8):582-587.
220. Jöstingmeier U. Vergleichende Betrachtung des Behandlungserfolges der intraartikulären kombinierten Behandlung mit Natriumhyaluronat und Betamethason mit der intraartikulären Behandlung mit autologem, konditionierten Serum (IL-1Ra) bei Pferden mit positiver Hufgelenkanästhesie., Diss. Freie Universität Berlin; 2008.
221. Heisterbach PE, Todorov A, Fluckiger R, Evans CH, Majewski M. Effect of BMP-12, TGF-beta1 and autologous conditioned serum on growth factor expression in Achilles tendon healing. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* Oct 2012;20(10):1907-1914.
222. Baltzer AW, Ostapczuk MS, Stosch D, Seidel F, Granrath M. A new treatment for hip osteoarthritis: clinical evidence for the efficacy of autologous conditioned serum. *Orthop Rev (Pavia).* Jun 7 2013;5(2):59-64.
223. 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.* Nov 2004;25(8):588-593.
224. Becker C, Heidersdorf S, Drewlo S, de Rodriguez SZ, Kramer J, Willburger RE. Efficacy of epidural perineural injections with autologous conditioned serum for lumbar radicular compression: an investigator-initiated, prospective, double-blind, reference-controlled study. *Spine.* Aug 1 2007;32(17):1803-1808.
225. Baselga J, Trillos P. Orthokine-Therapy for high-pain knee OA may delay surgery. Independent 2 year case follow-up. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin - Abstracts vom Sportärztekongress 2013;*64(7-8):Nr. 59 S. 210.
226. Alvarez-Camino JC, Vazquez-Delgado E, Gay-Escoda C. Use of autologous conditioned serum (Orthokine) for the treatment of the degenerative osteoarthritis

- of the temporomandibular joint. Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. May 2013;18(3):e433-438.
227. Mehta VM, Paxton LW, Fornalski SX, Csintalan RP, Fithian DC. Reliability of the international knee documentation committee radiographic grading system. *Am J Sports Med*. Jun 2007;35(6):933-935.
228. Petrella RJ. Hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: long-term outcomes from a naturalistic primary care experience. *Am J Phys Med Rehabil*. Apr 2005;84(4):278-283; quiz 284, 293.
229. Conrozier T, Jerosch J, Beks P, 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 tibio-femoral osteoarthritis: a pilot study. *Arch Orthop Trauma Surg*. Mar 2009;129(3):417-423.
230. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. Jul 11 2002;347(2):81-88.
231. Reichenbach S, Rutjes AW, Nuesch E, Trelle S, Juni P. Joint lavage for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(5):CD007320.
232. Avouac J, Vicaut E, Bardin T, Richette P. Efficacy of joint lavage in knee osteoarthritis: meta-analysis of randomized controlled studies. *Rheumatology (Oxford)*. Feb 2010;49(2):334-340.
233. Cooper C, Snow S, McAlindon TE, et al. Risk factors for the incidence and progression of radiographic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. May 2000;43(5):995-1000.
234. Wu X, Kondragunta V, Kornman KS, et al. IL-1 receptor antagonist gene as a predictive biomarker of progression of knee osteoarthritis in a population cohort. *Osteoarthritis Cartilage*. Jul 2013;21(7):930-938.
235. Verma P, Dalal K. Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in knee osteoarthritis: a novel diagnostic and prognostic biomarker. *J Orthop Res*. Jul 2013;31(7):999-1006.
236. Hunter DJ, Losina E, Guermazi A, Burstein D, Lassere MN, Kraus V. A pathway and approach to biomarker validation and qualification for osteoarthritis clinical trials. *Curr Drug Targets*. May 2010;11(5):536-545.
237. 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*. Aug 1994;53(8):529-534.
238. 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)*. Nov 2002;41(11):1240-1248.
239. Brandt KD, Smith GN, Jr., Simon LS. Intraarticular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis: what is the evidence? *Arthritis Rheum*. Jun 2000;43(6):1192-1203.
240. 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*. May 20 2005.
241. 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*. Mar-Apr 2005;23(2):213-218.
242. Smith MM, Ghosh P. The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatol Int*. 1987;7(3):113-122.
243. Abhishek A, Doherty M. Mechanisms of the placebo response in pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. Sep 2013;21(9):1229-1235.
244. 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*. Apr 1993;1(2):97-103.
245. Puhl W, Bernau A, Greiling H, et al. Intra-articular sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee: a multicenter, double-blind study. *Osteoarthritis Cartilage*. Oct 1993;1(4):233-241.
246. Puhl W, Scharf P. Intra-articular hyaluronan treatment for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. Jul 1997;56(7):441.
247. Creamer P, Sharif M, George E, et al. Intra-articular hyaluronic acid in osteoarthritis of the knee: an investigation into mechanisms of action. *Osteoarthritis Cartilage*. Jun 1994;2(2):133-140.
248. 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*. Dec 2002;56(10):804-813.
249. Adams ME, Atkinson MH, Lussier AJ, 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*. Dec 1995;3(4):213-225.
250. Lohmander LS, Dalen N, Englund G, 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*. Jul 1996;55(7):424-431.
251. Zhu Y, Yuan M, Meng HY, et al. Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartilage*. Nov 2013;21(11):1627-1637.
252. Sheth U, Simunovic N, Klein G, et al. Efficacy of autologous platelet-rich plasma use for orthopaedic indications: a meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. Feb 15 2012;94(4):298-307.
253. Matava MJ. Platelet-rich plasma: the next big thing?: commentary on an article by Ujash Sheth, BHSc, et al.: "Efficacy of autologous platelet-rich plasma use for orthopaedic indications: a meta-analysis". *J Bone Joint Surg Am*. Feb 15 2012;94(4):e25.
254. Luyten FP, Denti M, Filardo G, Kon E, Engebretsen L. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. Mar 2012;20(3):401-406.
255. Bandara G, Robbins PD, Georgescu HI, Mueller GM, Glorioso JC, Evans CH. Gene transfer to synoviocytes: prospects for gene treatment of arthritis. *DNA Cell Biol*. Apr 1992;11(3):227-231.
256. Evans CH, Robbins PD, Ghivizzani SC, et al. Gene transfer to human joints: Progress toward a gene therapy of arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Jun 6 2005.

LITERATUR

257. Evans CH, Ghivizzani SC, Robbins PD. Progress and Prospects: genetic treatments for disorders of bones and joints. *Gene Ther.* Aug 2009;16(8):944-952.
258. Evans CH, Ghivizzani SC, Robbins PD. Orthopedic gene therapy in 2008. *Mol Ther.* Feb 2009;17(2):231-244.
259. Alexander CJ. Idiopathic osteoarthritis: time to change paradigms? *Skeletal Radiol.* Jun 2004;33(6):321-324.
260. van den Berg WB. Lessons from animal models of osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* Sep 2001;13(5):452-456.

7 Anhang

- 7.1 Fragenbogen Unerwünschte Ereignisse / Zuwendung und Verblindung**
- 7.2 Herstellungsempfehlung ACS**
- 7.3 Originalveröffentlichung**
- 7.4 Wissenschaftliche Auszeichnung**
- 7.5 Weitere Veröffentlichungen**
- 7.6 Lebenslauf**
- 7.7 Danksagung**
- 7.8 Eidesstattliche Versicherung**

7.1 Fragenbogen Unerwünschte Ereignisse / Zuwendung und Verblindung

Unerwünschte Ereignisse – GOAT - Studie

Datum:

| | | | | | |
|-----|-------|------|--|--|--|
| | | | | | |
| Tag | Monat | Jahr | | | |

| | | | |
|---------------|--|--|--|
| | | | |
| Studiennummer | | | |

| | |
|-----------|--|
| | |
| Initialen | |

Unterschrift Studynurse / Prüferarzt

**UE
Bogen**

| UE.Nr. | Art des UE | Vorkommen | | Ausprägung / Intensität | Beginn | Ende (Dauer) | Kausalzusammenhang | Maßnahmen | Ausgang |
|----------|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | Ja | Nein | 0 = sehr gering 1 = gering 2 = mäßig 3 = schwer 4 = lebensbedrohend | 0 = sofort 1 = verzögert (Stunden) 2 = verzögert (Tage) | Min/Std Tag/Monat/Jahr | 0 = keiner 1 = unwahrscheinlich 2 = möglich 3 = wahrscheinlich 4 = sicher | 0 = Keine bzw. keine neuen Maßnahmen 1 = Unterbrechung der Verabreichung 2 = Absetzen der Studienmedikation 3 = Nichtmedikamentöse Therapie (Eisbeutel etc.) 4 = Medikamentöse Therapie (Paracetamol etc.) 5 = Krankenhausaufenthalt | 0 = vollständige Heilung 1 = Heilung mit Folgeschäden 2 = Besserung 3 = Unverändert 4 = Verschlechterung 5 = Tod aufgrund eines UE |
| 1 | Druck | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | | | | |
| 2 | Schwellung | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | | | | |
| 3 | Rötung / Überwärmung | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | | | | |
| 4 | Schmerz | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | | | | |
| 5 | Streck- / Beugehemmung | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | | | | | |

SUE* : Ja - Nein

Studienabbruch / Dropout : Ja - Nein

Erläuterung (wenn notwendig, bitte UE Nr. angeben):

Neuaufgetretene Erkrankungen seit Studienbeginn:

* SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; bitte SUE- Bogen ausfüllen und an die Studienleitung melden

Zuwendung und Verblindung – GOAT- Studie

**Zuwendung und
Verblindung**

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|

Tag Monat Jahr

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|

Studiennummer

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

Initialen

Unterschrift Studynurse / Prüfarzt

| Fragebogen | Nummer | Frage | Antwort | DB-Wert |
|---------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FB_ZUWENDUNG Dauer der Behandlung | 1 | Wie lange haben bei Ihnen durchschnittlich die gesamte Spritzen- / Salbenbehandlungen gedauert? (inklusive Vorbereitung) | Zahl Minuten | |
| FB_ZUWENDUNG Arztkontakt | 2 | Wie lange hat sich Ihre Aerztin/Ihr Arzt durchschnittlich bei den Spritzen- / Salbenbehandlungen mit Ihnen beschaeftigt? | Zahl Minuten | |
| FB_VERBLINDUNG | 1 | Hat der Arzt, der Sie in die Studie aufgenommen hat (Herr Moser) Ihnen gesagt, welche der drei Therapieformen bei Ihnen angewendet wird? | | 0 = nein 1 = ja |
| FB_VERBLINDUNG | 1 | Hat Ihre spritzende Aerztin/ Ihr spritzender Arzt Ihnen gesagt, welche der drei Therapieformen bei Ihnen angewendet wurde? | | 0 = nein 1 = ja |
| FB_VERBLINDUNG | 2 | Warum wurde Ihnen das gesagt? | Freitext | |
| FB_VERBLINDUNG | 3 | Glauben Sie, dass Sie im Rahmen dieser Studie 1. die Orthokin-Therapie, 2. die Hyaluronsäuretherapie oder 3. nur die Scheinbehandlung (Wasserspritzen) erhalten haben? | | 0 = weiss nicht 1 = Orthokin 2 = HA 3 = Placebo |
| FB_VERBLINDUNG | 4 | Wie sicher sind Sie sich in dieser Einschätzung? | | 0 = sehr sicher 1 = eher sicher 2 = mittel 3 = eher unsicher 4 = sehr unsicher 5 = keine Antwort |

7.2 Herstellungsempfehlung ACS

Empfehlung zur Gewinnung von Autologem Conditioniertem Serum (ACS)

1 Anwendungshinweis

Die Gewinnung von Autologem Conditioniertem Serum (ACS) mit Hilfe des Orthokin-Therapiesystems soll ausschließlich von geschultem Personal durchgeführt werden.

2 Allgemeine Hinweise

Zum eigenen Schutz bei jedem Umgang mit Blut Handschuhe anziehen, sowie Ringe und Armbanduhr vorher ablegen.

Um eine Verwechslung der Proben zu vermeiden müssen die Etiketten ständig überprüft werden.

Entsorgung aller anfallenden Materialien entsprechend der allgemeinen und praxisinternen Vorgaben entsorgen.

3 Blutentnahme

3.1 Allgemein

Folgende Dinge sollten vorher beachtet und vom Arzt durchgeführt worden sein:

- empfehlenswert: mehrere Patienten zur Blutentnahme morgens einbestellen (siehe Tabelle 1)
- Info-Blatt „Verhalten vor der Blutentnahme“ austeilen
- Einverständniserklärung vor der Blutentnahme unterschreiben lassen und eine Kopie dem Patienten mitgeben
- Schmerzfragebogen vor Therapiebeginn austeilen und ausfüllen lassen

Empfehlung: Zur Sicherheit aller Personen die Umgang mit dem Blut haben empfehlen wir die Übersendung einer weiteren Probe zur serologischen Untersuchung (HIV, HBV, HCV).

3.2 Vorbereitung

Den Inkubator spätestens 30 min. vor der geplanten Blutentnahme einschalten, damit er zum Zeitpunkt der Blutentnahme auf der benötigten Betriebstemperatur ist. Wichtig: Den auf 37°C arretierten Temperaturregler nicht verstellen.

Die Blutentnahme erfolgt in den meisten Praxen morgens zwischen 8 und 12 Uhr, damit die Aufarbeitung des Serums im Rahmen der Praxiszeiten durchgeführt werden kann (die vorgegebene Inkubationszeit beträgt 6 bis max. 9 Stunden).

Tabelle 1: Uhrzeit der Blutentnahme mit dem daraus resultierenden Zeitraum der Aufarbeitung

| Uhrzeit der Blutentnahme [Uhr] | Aufarbeitung (nach 6 h) = frühestens um [Uhr] | Aufarbeitung (nach 9 h) = spätestens um [Uhr] |
|--------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 8 | 14 | 17 |
| 9 | 15 | 18 |
| 10 | 16 | 19 |
| 11 | 17 | 20 |
| 12 | 18 | 21 |

3.2.1 Materialien

Für eine fachgerechte Blutentnahme werden folgende Materialien benötigt. Diese vor Beginn bereitstellen:

- Handschuhe
- Hautdesinfektionsmittel und Tupfer
- Flügelkanüle mit Adapter für die EOT-Spezialspritzen
- EOT-Spezialspritzen
- Etiketten (Heavy Duty Labels) mit Patientendaten: Name, Vorname; Geb.-Datum
 - 2-7 für EOT-Spezialspritzen und Laborbuch
- Laborbuch (vornummeriert)
- Ständer für die EOT-Spezialspritzen
- Kanülenabwurfbehälter
- Stauschlauch
- Bei Verwendung der Heavy Duty Labels nur den Securline Marker II benutzen (Lösungsmittelfest)

3.2.2 Durchführung

→ analog der Entnahme einer Blutkultur.

Wichtig: aseptisch und sorgfältig arbeiten

Unbedingt die Einwirkzeit des Hautdesinfektionsmittels beachten.

- EOT durch drehen mit dem Adapter verbinden
- Den Stempel sehr langsam zurückziehen bis er einrastet (ca. 1 min. pro EOT)

Achtung: zu schnelles herausziehen des Kolben kann zu Hämolyse führen.

Nach dem Befüllen:

- EOT vom Adapter trennen und ggf. weitere EOTs befüllen
- den Stempel an der Sollbruchstelle abbrechen
- vorsichtig schwenken (3 - 4-mal) damit sich die Glaskugeln gut mit dem Blut mischen.
Vorsicht: nicht schütteln!
- EOTs mit Patientenetiketten bekleben

Zur Sicherstellung der Rückverfolgbarkeit werden folgende Informationen zur Blutentnahme im Laborbuch dokumentiert:

- Patientendaten (siehe Etikett): Name und Geb.- Datum des Patienten
- Datum und Uhrzeit der Blutentnahme
- Kürzel der abnehmenden Person
- Chargennummer und Menge der abgenommenen EOTs

3.3 Inkubation

- Die blutgefüllten EOTs nach Patienten getrennt in den Ständer aus dem Inkubator stellen (Patientendaten überprüfen)
- Den gefüllten Ständer in den vorgeheizten Inkubator stellen (Temperatur überprüfen)

Inkubationsdauer: 6 bis 9 Stunden

→ Als Hilfe kann man sich die Aufarbeitungszeit im Laborbuch zusätzlich vermerken.

3.4 Zentrifugation

- EOTs eines Patienten in chronologischer Reihenfolge aus dem Inkubator nehmen
- Etiketten überprüfen
- EOTs in die Zentrifuge stellen

Dabei ist zu beachten:

Um eine Unwucht zu vermeiden, muss die Zentrifuge austariert sein, d.h.

A sie muss symmetrisch beladen werden (gegenüberliegend) und

B gegenüberliegende EOTs sollten das gleiche Gewicht haben (check Füllhöhe)

- Deckel schließen
- Mittels der Drehknöpfe die Parameter (5000 rpm (ca. 3000 g), 10 min.) einstellen während der Preset-Knopf gedrückt wird
- Start drücken

Hinweis: Bitte beachten Sie, dass nach Beendigung eines Laufs ein Neustart nur möglich ist, nachdem der Deckel des Gerätes geöffnet und erneut geschlossen wurde.

4 Serumaufarbeitung

4.1 Materialien

Kleidung

- Kittel
- Haube
- Mundschutz
- Handschuhe (unsteril/steril)

Arbeitsplatzmaterialien

- Steriles Tuch
- Abwurfbehälter
- Flächendesinfektionsmittel

Aufarbeitungsmaterialien

- Ständer für EOTs
- Luer Lock Spritzen (5 mL)
- Kanülen (20G)
- Verschlusskappen

- Patientenetiketten (6-12: für Reinjektionsspritzen und Lagerverpackung)
- Lagerverpackung
- Laborbuch

4.2 Arbeitsplatz für die Serumaufarbeitung vorbereiten

→ Während der Zentrifugation

- Ggf. schon zusätzlich zu den Handschuhen Arbeitskleidung für die Aufarbeitung anziehen (Kittel, Haube, Mundschutz)
- Oberfläche der Arbeitsplatte desinfizieren
- Steriles Tuch vorsichtig ausbreiten (nur an den Ecken anfassen)
- Sterile Materialien verwenden

4.3 Bereitstellung der zentrifugierten Proben

Allgemein: Bei allen Arbeiten sind die einschlägigen Regeln für aseptisches Arbeiten zu beachten.

Nach Beendigung der Zentrifugation:

- EOTs eines Patienten vorsichtig aus der Zentrifuge entnehmen (erneut Patientendaten kontrollieren)
- Ständer und EOTs gründlich desinfizieren, besonders die Septen (obere Verbindungs- und Einstichstelle)
- Auf das sterile Tuch stellen

4.4 Serumaufarbeitung

Beachte: Luer-Lock-Spritze = Spritze = Reinjektionsspritze

- Arbeitskleidung anziehen falls nicht schon geschehen
- Sterile Handschuhe anziehen
- Spritzen und Kanülen miteinander verbinden
- 2-4 mL Luft in eine Spritze aufziehen
- EOT aus dem Ständer nehmen und mit der Kanüle vorsichtig durch das Septum stechen. Die Luft in das EOT oberhalb des Serums drücken (nicht in das Serum eintauchen)
- Das EOT so drehen, dass man das Serum gut sehen kann. EOT leicht schräg halten, die Kanüle ins Serum eintauchen und dieses in die Luerlockspritze aufziehen (2 bis max. 4 mL)
- **Achtung: Keine Erythrozyten mit aufziehen !**
- Kanüle herausziehen, von der Spritze trennen und im Abwurfbehälter entsorgen (Achtung: Verletzungsrisiko!)
- Die Spritze umdrehen, so dass die Öffnung nach oben zeigt und evtl. aufgezogene Luft aus der Spritze vorsichtig herausdrücken
- Spritze mit steriler Kappe verschließen
- Spritze zur Seite legen und nächstes EOT des Patienten aufarbeiten
- Unmittelbar nach der Aufarbeitung die Spritzen quer mit den Patientenetiketten bekleben. Dabei die Etiketten mit den EOTs vergleichen.

4.5 Lagerung

Alle serumbefüllten Spritzen eines Patienten in eine Lagerverpackung stecken, diese mit einem Patientenetikett versehen und bei -18°C oder kälter lagern.

4.6 Dokumentation

Folgende Daten werden im Laborbuch mit den Daten der Blutentnahme dokumentiert:

- Uhrzeit der Aufarbeitung
- Anzahl der gewonnenen Serumspritzen
- Kürzel oder Unterschrift der durchführenden Person/en
- ACS-Haltbarkeit: 7 Monate

Hinweis: Zur Injektion von ACS ist immer ein Spritzenvorsatzfilter (z.B. Millex GP von Millipore oder PharmAssure von Pall) zu verwenden.

Probenverwechslung bei der Injektion vermeiden!

7.3 Originalveröffentlichung

Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis.

Baltzer AW¹, Moser C, Jansen SA, Krauspe R.

Author information

Abstract

OBJECTIVE:

Osteoarthritis (OA) is prevalent and difficult to treat. Autologous conditioned serum (ACS), marketed under the trade name Orthokine, is a novel, injectable antiarthritic derived from the patient's own blood. The present study is the first time ACS has undergone a controlled clinical trial.

METHOD:

We investigated 376 patients with knee OA in a prospective, randomized, patient- and observer-blinded, placebo-controlled trial using an intention-to-treat analysis (ITT). The clinical effects of ACS were compared to hyaluronan (HA) and saline (placebo) as assessed by patient-administered outcome instruments (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index, global patient assessment, visual analog scale, Short-Form 8) after 7, 13 and 26 weeks. After 104 weeks an observer-blinded follow-up was carried out. Frequency and severity of adverse events were used as safety parameters.

RESULTS:

In all treatment groups, intra-articular injections produced a reduction in symptoms as well as an improvement in quality of life. However, the effects of ACS were significantly superior to those of HA and saline for all outcome measures and time points, and improvements were clinically relevant; there were no differences between the effects of HA and saline. The frequency of adverse events was comparable in the ACS and saline groups, but higher in the HA group.

CONCLUSION:

The data demonstrate that ACS injection considerably improves clinical signs and symptoms of OA. It remains to be determined whether ACS is disease-modifying, chondroprotective, or chondroregenerative.

7.4 Wissenschaftliche Auszeichnung



International Cartilage Repair Society

The International Cartilage Repair Society – ICRS awards this certificate of achievement “Best Rated Abstract ICRS 2007” to the authors of the electronic poster publication:

Autologous Conditioned Serum (ACS) Compared To Hyaluronic Acid Saline-Injections For The Treatment

Of Knee Osteoarthritis: Therapeutic study, Level I (ISRCTN: 71311752)

C. Moser, A.W.A. Baltzer*, S.A. Jansen**, R. Krausepe*; *Duesseldorf/DE, **Mettmann/DE*

*presented during the 7th World Congress of the Intl. Cartilage Repair Society
from Sept. 29 – Oct. 02, 2007 in Warsaw – Poland*

Handwritten signature

*Mats Brüttberg, ICRS President
Warsaw, October 02, 2007*

7.5 Weitere Veröffentlichungen

Leitthema

Arthroskopie

August 2005, Volume 18, Issue 3, pp 181-185

Die Rolle der Zytokine bei Knorpeldefekten und in der Knorpeltherapie

Interleukin-1 und TNF- α : Schlüsselfaktoren der Knorpeldestruktion

- C. Moser
- , A. Baltzer
- , J. Reinecke
- , P. Wehling

Zusammenfassung

Zytokine spielen eine Schlüsselrolle in der Pathogenese degenerativer aber auch inflammatorischer Gelenkerkrankungen wie der Osteoarthritis (OA) und rheumatoiden Arthritis (RA). Eine besondere Rolle wird dabei dem Interleukin-1 und dem TNF- α zugeschrieben. Bestimmte Zytokine, welche die Wirkung der katabolen Zytokine inhibieren, besitzen großes therapeutisches Potenzial und werden durch zahlreiche klinische Studien derzeit näher untersucht. Stand der Wissenschaft ist, dass proinflammatorische Zytokine den Knorpelabbau stimulieren und deren Blockade den Knorpel schützen kann.

Schlüsselwörter

Zytokine Knorpelzerstörung IL-1 TNF IL-1Ra Orthokin
Role of cytokines in cartilage defects and cartilage treatment

Interleukin-1 and TNF- α : key factors in osteoarthritis

Abstract

Cytokines play a pivotal role in the pathogenesis of degenerative joint disease but also in inflammatory conditions as well as osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis (RA). A key role is attributed to interleukin-1 and tumor necrosis factor- α . Certain cytokines that can inhibit the activity of catabolic cytokines have great therapeutic potential and are currently being investigated in numerous clinical studies. Available scientific findings indicate that proinflammatory cytokines stimulate cartilage breakdown and blockade of these cytokines can protect the cartilage.

Keywords

Cytokines Cartilage destruction IL-1 TNF IL-1Ra Orthokin

BioDrugs. 2007;21(5):323-32.

Autologous conditioned serum in the treatment of orthopedic diseases: the orthokine therapy.

Wehling P¹, Moser C, Frisbie D, McIlwraith CW, Kawcak CE, Krauspe R, Reinecke JA.

Author information

Abstract

The common strategies for the treatment of patients with orthopedic diseases do not address the underlying pathogenesis. Several biologically based, local therapies aiming to influence the cytokine imbalance are either in development or in the initial stages of clinical use. A method based on exposure of blood leukocytes to pyrogen-free surfaces (e.g. glass spheres) elicits an accumulation of anti-inflammatory cytokines, including interleukin-1 receptor antagonist, and several growth factors, including insulin-like growth factor-1, platelet-derived growth factor, and transforming growth factor-beta(1), in the liquid blood phase. Based on these observations, a new therapy using cell-free, autologous conditioned serum (ACS) from the incubation of whole blood with glass spheres was developed. The injection of ACS into affected tissue(s) has shown clinical effectiveness and safety in animal models and studies, as well as in human clinical studies, for the treatment of osteoarthritis, lumbar stenosis, disc prolapse, and muscle injuries.

PMID:17896838 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Beilagen (erweiterter Anhang):

Moser, C. Maixner, W, Diatchenko L, Makarov S, Wehling P. *Genetische Basis von Schmerz-wahrnehmung und –verarbeitung bei chronischen Schmerzsyndromen und orthopädisch degenerative Erkrankungen*. 56. Jahrestagung der Vereinigung süddeutscher Orthopäden e.V., Kurzreferate der Vorträge VSO 2008, Baden-Baden, 01.-04.05.2008 P41.).

C. Moser und P. Wehling. *Therapie der Gonarthrose. Kritische Betrachtung existierender nationaler und internationaler Leitlinien und Einschätzung von Therapieempfehlungen aufgrund aktueller Diskussionen*. Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie, DGOOC/DKOU 2008, Berlin, 22.-25.10.2008. Vortrag/Abstract WI52-1350.

Wehling P und Moser C. *Systematische Bewertung der in Deutschland gängigen Therapie bei Gonarthrose: Eine Metaanalyse*. Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie, DGOOC/DKOU 2008, Berlin, 22.-25.10.2008. Abstract PO17-1357

Moser C. Response to: *Cytokine profile of autologous conditioned serum for treatment of osteoarthritis, in vitro effects on cartilage metabolism and intraarticular levels after injection*. Arthritis Res Ther. Dec 17 2010;12(6):410.

Genetische Basis von Schmerzwahrnehmung und –verarbeitung bei chronischen Schmerzsyndromen und orthopädisch degenerativen Erkrankungen

Moser C.^{1,2}, Maixner W.³, Diatchenko L.³, Makarow S.³, Wehling P.^{2,3}

¹Zentrum für Molekulare Orthopädie, Königsallee 53- 55, Düsseldorf; ²Orthogen AG, Düsseldorf; ³Comprehensive Center for Inflammatory Disorders, Chapel Hill, USA

Einleitung: Bei der Osteoarthritis (OA) ist oft nur eine schwache Korrelation zwischen radiologischen Befund und subjektiver Schmerzwahrnehmung zu finden. Die pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten des Hauptsymptoms Schmerz sind gegenwärtig unzureichend, weil die zur Verfügung stehenden Mittel oft nur eine geringe schmerzlindernde Wirkung haben oder bei chronischer Anwendung ernste Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten auslösen können.

In den vergangenen Jahren haben verschiedene Arbeiten aus dem Bereich der Gendiagnostik gezeigt, dass interindividuelle Variationen bestimmter „candidate genes for pain“ sowohl für die basale Schmerzempfindlichkeit, die Suszeptibilität für die Entstehung chronischer Schmerzzustände als auch für das unterschiedliche Ansprechen auf eine Pharmakotherapie verantwortlich sein können (Abb. 1., Tab. 1). Im Rahmen einer kontrollierten Kniearthrostudie möchten wir daher die Bedeutung interindividueller Unterschiede anhand einer größeren Anzahl von Kandidatengenen näher erforschen. Die systematische Untersuchung derartiger genetischer Faktoren zielt auf eine Identifizierung von klinisch relevanten Parametern und soll zu einer Anpassung der Therapie an das genetische Profil des Patienten führen.

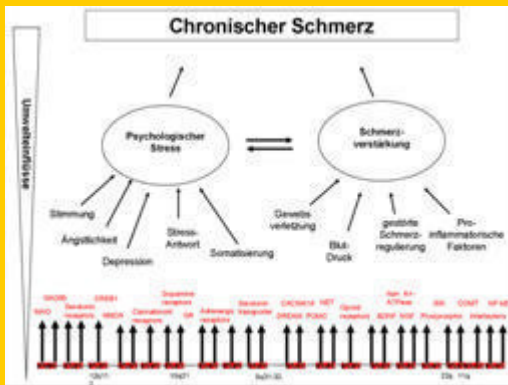


Abbildung 1. Einfluss verschiedener Determinanten auf die Entstehung von chronischem Schmerz. Prinzipiell wird der Prozess der Schmerzverarbeitung – von der Aufnahme des Reizes an Nozizeptoren bis zu dessen Verarbeitung im Gehirn – von einer Vielzahl von Genen im Zusammenspiel mit nicht-genetischen Faktoren und psychischen Einflussgrößen gesteuert.

Methodik: Um die Bedeutung von LPS/APS/HPS Haplotypen des COMT Gens (s.u.) sowie weiterer „candidate genes“ auf die subjektive Schmerzempfindung der einzelnen Studienteilnehmer zu untersuchen wurden 276 individuelle Blutproben von Teilnehmern einer randomisierten, kontrollierten doppelblinden Gonarthrostudie gesammelt. Subjektive Outcomewerte und Daten zu Respondern bzw. non-respondern liegen aus einer zweijährigen Nachbeobachtungsphase vor. Den Patienten wurde nach diesem Zeitraum 10 ml Blut in EDTA-Röhrchen abgenommen und innerhalb von 24 Stunden bei minus 80 °C eingefroren. Nach Isolierung genomischer DNA findet die Amplifikation und Typisierung der gewünschten Sequenzen nun demnächst per PCR mit Hilfe eines DNA Microarray chips (Algenomics, Chapel Hill, North Carolina, USA) statt.

Ergebnisse: In Vorstudien wurden verschiedene SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) und 3 genetische Haplotypen des Gens Catecholamin-O-Methyltransferase (COMT) identifiziert. Eine Computersimulation zeigt für alle 3 Haplotypen unterschiedliche RNA Sekundärstrukturen (Abb. 2). 5 Kombinationen dieser Haplotypen sind stringent mit der Empfindlichkeit gegenüber Hitzeerschmerz korreliert (P= 0,0004) (Abb. 3). Weiter konnte gezeigt werden, dass eine Inhibition der COMT Aktivität eine verstärkte Schmerzempfindlichkeit zur Folge hatte. Gemäß Korrelation mit individuellem Schmerzempfinden am Beispiel des Kiefergelenksyndroms konnte so eine Kategorisierung in Low Pain Sensitivity (LPS, Häufigkeit 37,5%), Average Pain Sensitivity (APS, 47,3%), High Pain Sensitivity (HPS, 10,3%), Andere (4,9%) vorgenommen werden. Der LPS Haplotyp produziert dabei deutlich höhere COMT Enzymaktivität als der APS und HPS Haplotyp.



Abbildung 2. Computersimulation der 3 COMT Haplotypen

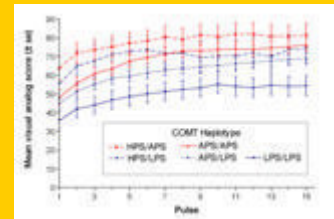


Abbildung 3. Unterschiedliche Empfindlichkeit von verschiedenen Kombinationen der Haplotypen gegenüber experimentell induziertem Hitzeerschmerz

| Gen | Genetischer Polymorphismus | Minor Allel Frequenz | Klinische Relevanz, bisherige Erkenntnisse |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metabolisierende Enzyme und Transkriptionsregulatoren | | | |
| COMT - Catechol O methyltransferase | Val158Met | 0,25–0,50 | Metabolisiert biogene Amine wie Dopamin und Noradrenalin. Die AS Valin ist in der Variante durch Metionin ersetzt. 58Met Patienten sind schmerzempfindlicher, ihre körpereigene Schmerzchemie ist schwächer. Hinweise, dass diese Menschen ein höheres Risiko tragen, chronische Schmerzen zu entwickeln. Homozygote Val/Val-Träger sind deutlich schmerzempfindlicher, heterozygote Träger liegen dazwischen. Bei Patienten mit radiologisch nachweisbaren arthrotischen Hüt-Veränderungen in einer niederländischen Studie (n=288) hatten Träger der Val158Met Variante (und somit erniedrigter COMT Aktivität) im Vergleich zum Val/Val Genotyp ein bis zu 9-fach erhöhtes Risiko unter Schmerzen zu leiden. Dabei bestand keine Korrelation zum Alter oder zum BMI-zwei wichtiger Risikofaktoren der OA – allerdings waren Frauen signifikant häufiger betroffen. Altmol hat die, durch die Verminderung der COMT – Aktivität ausgelöste, vermehrte Schmerzintensität wieder auf. |
| CYP2D6 CYP2C9 Zytochrom P450 System | Mehr als 75 Allele codieren versch. Metabolisierungstypen | 0,001–0,207 | Polymorphismen im Zytochrom P450 System reduzieren oder erhöhen die Aktivität metabolischer Enzyme und beeinflussen dadurch Effektivität und Nebenwirkungen einer Therapie. U.a. können sog. „poor metabolizer“ für CYP2D6 Codain und Tramadol nicht in ihre M1-Metabolite umwandeln, die für die µ-Opioidrezeptorvermittelte Analgesie entscheidend sind. Betroffene Patienten erfahren damit keine Analgesie durch Codain und eine reduzierte Analgesie durch Tramadol; ebenfalls sind erhöhte NW bei 9-Blocker-Therapie aufgetreten. Bei fehlender CYP2C9 Aktivität werden besonders hohe Blutspiegel von NSAR gemessen, dagegen Blutspiegel unterhalb des therapeutischen Bereichs bei tricyclischen Antidepressiva |
| GCH1 - Guanosin triphosphat cyclohydrolase | Verschiedene Haplotypen | 0,154 | Co-Faktor im Catecholamin-Serotonin-, Stickstoffmonoxid und den Phenylalaninstoffwechsel. Ein Haplotyp des GCH1 Gens war in einer Studie mit weniger postoperativem Schmerz und besseren Langzeitergebnissen nach Diskektomie bei persistierender lumbaler Radikulopathie assoziiert |
| Rezeptoren | | | |
| OPRM1 - µ-opioid Rezeptor | A116G (Asn40Asp) | 0,172 | Träger der A116G-Mutation sind weniger empfindlich für Drüschmerz; geschlechtsspezifische Unterschiede beim Hitzeerschmerz; Männer resistenter, Frauen empfindlicher; Mutation schützt möglicherweise vor zu starken Nebenwirkungen einer Morphinterapie. Für das G-Allel homozygote Tumoralienen ben Ötügen etwa doppelt so viel Morphin um eine adäquate Analgesie zu erzielen, wie Patienten mit einem heterozygoten (118AG) oder homozygoten Wildtyp (118AA) |
| Transportergene: u.a. SLC6A3, SLC6A4 (assoziiert mit Fibromyalgie, chronischer Müdigkeit, Migräne und TMD), ABCB1 oder MDR1 | | | |
| Zytokine: u.a. IL1A, IL1B und IL1RN, IL-6, L-10 etc. | | | |
| Ionenkanäle: u.a. ATP1A2, SCN1A, SCN9A IL6, oder IFNB2 (Aktivierung oder Inaktivierung der Na ⁺ /K ⁺ -ATPase bzw. des Na ⁺ , 1,7 Kanals | | | |

Tabelle 1. „Candidate genes“, die für orthopädische Erkrankungen relevant sein können. Vorkommen in der Bevölkerung und klinische Erkenntnisse. Derzeit wird bei knapp 400 Genen ein Einfluss auf Nozizeption, Hypersensitivität und/oder Analgesie postuliert (Quelle: PainGeneDatabase auf www.jolidesign.com/jmol/PainGeneDB_content.html). Dabei sind insbesondere Polymorphismen von Rezeptoren, Transportern, Rezeptoren, Transkriptionsregulatoren, Zytokinen und Ionenkanälen miteinbezogen. Schätzungen gehen von insgesamt bis zu 35 bis 65% Einfluss dieser genetischen Variationen bei der Entstehung chronischer Schmerzzustände aus.

| Nutzen | Risiken |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Auswahl geeigneter Therapieoptionen für bestimmte Genotypen | Ethische Bedenken: Informationen über zukünftige Gesundheitsrisiken |
| Identifikation von Risikogruppen | Misbrauchspotential, d.h. strenger Datenschutz obligat |
| Vorhersage und Prognose des Krankheitsverlaufs | Unvollständige Penetranz der genetischen Varianten |
| Minimierung von unerwünschten Ereignissen | Variable Expressivität genetischer Erkrankungen |
| Individuelle Dosisanpassung | |

Tabelle 2. Nutzen und Risiken der Gendiagnostik und Pharmakogenetik

Referenzen: Tan KS, et al. *Beta2 adrenergic receptor activation stimulates pro-inflammatory cytokine production in macrophages via PKA- and NF-kappaB independent mechanisms*. Cellular signalling. 2007 Feb;19(2):251-60. Diatchenko L, Maixner W et al. *Genetic architecture of human pain perception*. Trends Genet. 2007 Dec;23(12):805–13. Diatchenko L, et al. *Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition*. Human molecular genetics. 2005 Jan 1;14(1):135-43. Stamer UM, Sluber F. *Genetic factors in pain and its treatment*. Current opinion in anaesthesiology. 2007 Oct;20(5):478-84. Lotisch J, Geisslinger G. *Current evidence for a modulation of nociception by human genetic polymorphisms*. Pain. 2007 Nov;132(1-2):18-22.

Korrespondenzadresse: C. Moser, Yorckstr. 14, D-40476 Düsseldorf; carsten.moser@neue-orthopaedie.de



Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie

72. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie, 94. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie und 49. Tagung des Berufsverbandes der Fachärzte für Orthopädie und Unfallchirurgie

22. - 25.10.2008, Berlin

Meeting Abstract

Therapie der Gonarthrose. Kritische Betrachtung existierender nationaler und internationaler Leitlinien und Einschätzung von Therapieempfehlungen aufgrund aktueller Diskussionen

■ **C. Moser** - Gemeinschaftspraxis Koenigsallee, Zentrum für Molekulare Orthopädie, Düsseldorf, Germany

■ **P. Wehling** - Comprehensive Center for Inflammatory Disorders, Centre for Molecular Orthopaedics, Düsseldorf, Germany

Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie. 72. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie, 94. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie, 49. Tagung des Berufsverbandes der Fachärzte für Orthopädie. Berlin, 22.-25.10.2008. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2008. DocWI52-1350

The electronic version of this article is the complete one and can be found online at: <http://www.egms.de/en/meetings/dkou2008/08dkou324.shtml>

Published: October 16, 2008

© 2008 Moser et al.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.en>). You are free: to Share – to copy, distribute and transmit the work, provided the original author and source are credited.

Text

Fragestellung: Die individuelle Entscheidung für den Gonarthrosepatienten erfordert vom behandelnden Arzt umfassende Kenntnisse über die Art und Erfolgsaussichten der einzelnen verfügbaren Therapieoptionen. Leitlinien und Therapieempfehlungen von Fachgesellschaften sollen bei der Auswahl der geeigneten Therapie helfen. Die vorliegende Arbeit stellt anhand standardisierter Kriterien sowohl eine kritische Betrachtung der einzelnen empfohlenen

Therapiemodalitäten als auch der Leitlinien selbst dar.

Methodik: MEDLINE, PUBMED, EMBASE, die Cochrane Library, Google sowie aktuelle Kongressinhalte wurden systematisch nach Leitlinien und Empfehlungen zur Therapie der Gonarthrose durchsucht. Die Qualität der Leitlinien wurde anhand der DELBI Kriterien (Deutsches Leitlinien-Bewertungs-Instrument) vorgenommen. Die einzelnen Therapiemodalitäten wurden anhand des jeweils besten verfügbaren EBM Grades (Level of Evidence), zu erwartenden Wirkungen (Effektgröße) und Nebenwirkungen (Relatives Risiko, Odds Ratio) bewertet.

Ergebnisse: 19 nationale und internationale Leitlinien aus der Orthopädie, orthopädischen Chirurgie und der Rheumatologie, aber auch der Physiotherapie und Allgemeinmedizin, die zum Teil nur konservative, andere dagegen auch oder ausschließlich operative Therapieverfahren beschreiben, konnten ausgewertet werden. Es handelt sich dabei einerseits um eher allgemeine (EULAR; ACR etc.) und andererseits um spezifische Therapieempfehlungen (OARSI, Canadian NSAIDs, etc.). So wird beispielsweise in den OARSI Leitlinien der sog. "strength of recommendation" (SOR) -Wert für jede einzelne Therapie angegeben, während andere deutlich zurückhaltender mit dem Aussprechen des Grades einer Empfehlung sind.

In Bezug auf die DELBI Kriterien (Geltungsbereich der Leitlinie, Beteiligung von Interessengruppen, methodische Exaktheit der Leitlinienentwicklung, Gestaltung Anwendbarkeit, redaktionelle Unabhängigkeit etc. gab es einige qualitative Unterschiede. In den verschiedenen Guidelines werden insgesamt knapp 50 verschiedene Modalitäten zur Therapie der Gonarthrose empfohlen. Nur etwa 20 dieser Therapien werden in allen Leitlinien universell empfohlen. Gewichtsreduktion, Kräftigungsübungen und auch Paracetamol, aber auch noch die umstrittenen COX-2 Hemmer werden in nahezu allen Publikationen aufgeführt, NSAR in 12 von 13 und intraartikuläre Steroide in 8 von 10 der relevanten Guidelines. Die Akupunktur oder Hyaluronsäure (HA) werden beispielsweise zwar in über 75 Prozent der Leitlinien erwähnt, Empfehlungen werden aber nur bedingt ausgesprochen (OARSI-SOR: Akupunktur 57 und HA: 64 von 100 möglichen Punkten)

Schlussfolgerungen: Leitlinien müssen sich am aktuellen Stand der Wissenschaft messen lassen und daher in kürzeren Abständen regelmäßig aktualisiert und überarbeitet werden, damit neue wissenschaftliche Erkenntnisse und neue Therapieoptionen in den Alltag des klinisch tätigen Arztes Einzug halten können.

Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie



72. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie, 94. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie und 49. Tagung des Berufsverbandes der Fachärzte für Orthopädie und Unfallchirurgie

22. - 25.10.2008, Berlin

Meeting Abstract

Systematische Bewertung der in Deutschland gängigen Therapie bei Gonarthrose: Eine Metaanalyse

- **P. Wehling** - Comprehensive Center for Inflammatory Disorders, Centre For Molecular Orthopaedics, Düsseldorf, Germany
- **C. Moser** - Gemeinschaftspraxis Koenigsallee, Zentrum für Molekulare Orthopädie, Düsseldorf, Germany

Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie. 72. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie, 94. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie, 49. Tagung des Berufsverbandes der Fachärzte für Orthopädie. Berlin, 22.-25.10.2008. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2008. DocPO17-1357

Die elektronische Version dieses Artikels ist vollständig und ist verfügbar unter:
<http://www.egms.de/de/meetings/dkou2008/08dkou700.shtml>

Veröffentlicht: 16. Oktober 2008

© 2008 Wehling et al.

Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.

Text

Fragestellung: Die Gonarthrose ist die häufigste degenerative Gelenkerkrankung. Die konservative Therapie der Gonarthrose ist verbreitet und verursacht erhebliche Kosten für das Gesundheitssystem. Es wurde der Frage nachgegangen, ob in einer Metaanalyse der zur Verfügung stehenden weltweiten Literatur wissenschaftliche Evidenz für folgende therapeutischen Modalitäten besteht: Physikalische Therapie, Muskelaufschulung, Akupunktur, systemisch medikamentöse Therapie, intraartikuläre Therapie mit Steroiden und HA, Arthroskopie.

Methodik: Mit einer hochsensitiven Suchstrategie wurden die zur Verfügung stehenden randomisierten kontrollierten Studien mit dem Stichtag bis zum 31.12.2007 erfasst und

analysiert. 245 randomisierte klinische Studien erfüllten die Eingangskriterien und gingen in die Auswertung ein.

Ergebnisse: Mit einem speziellen Algorithmus, der die Evidenzniveaus der einzelnen Studien wichtete, wurde die Bewertung durchgeführt. Bis auf Muskelaufschulung fand sich keine eindeutige Evidenz für die anderen untersuchten Modalitäten. Überraschenderweise ist die Evidenzlage für die systemisch medikamentöse Therapie relativ schwach bei nachgewiesenem hohem Nebenwirkungsprofil. Obwohl die Akupunktur als therapeutische Modalität in die Erstattung der GKV neu aufgenommen wurde, zeigt auch hier die Metaanalyse von 11 Studien, bei der 9 die Eingangskriterien erfüllten, keinen Effekt über Plazebo hinaus. Intraartikuläre Steroide sind kurz wirksam, HA zeigen eine schwache Evidenz der Wirksamkeit zwischen 4-12 Wochen nach Therapieende. Die arthroskopische Behandlung ist aufgrund der randomisierten Studienlage nicht eindeutig wirksam verglichen zu Plazebo.

Schlussfolgerung: Bis auf Muskelaufschulung sind die häufig durchgeführten therapeutischen Maßnahmen bei Gonarthrose nicht oder nur schwach wirksam. Bei akuten Schmerzen können aber Steroide eine signifikante Linderung 1-3 Wochen nach Injektion bewirken. Überraschenderweise zeigte die systematisch medikamentöse Therapie, obwohl am häufigsten angewendet, keine eindeutige evidenzbasierte Wirkung. Bei Gonarthrose besteht weiterhin Bedarf nach Evidenz- basierten, wirksamen und sicheren Therapien.

Response to: cytokine profile of autologous conditioned serum for treatment of osteoarthritis, *in vitro* effects on cartilage metabolism and intra-articular levels after injection

Carsten Moser

- Correspondence: Carsten Moser moser@microtherapy.de

See related research by Rutgers et al., <http://arthritis-research.com/content/12/3/R114> and related letter by Rutgers et al., <http://arthritis-research.com/content/12/6/411>

The electronic version of this article is the complete one and can be found online at: <http://arthritis-research.com/content/12/6/410>

Published: 17 December 2010

© 2010 BioMed Central Ltd

Letter

We welcome the interest of Rutgers and colleagues [1] in providing additional information on the mode of action of autologous conditioned serum (ACS). Studies such as the one they published in a recent issue of *Arthritis Research & Therapy* are important because the Orthokine ACS treatment (Orthogen, Düsseldorf, Germany) has been shown to be safe and effective in a number of clinical studies and is used widely in Europe. Randomized controlled trials have confirmed the efficacy of this treatment in osteoarthritis of the knee and lumbar radiculopathy. Additional human studies show promise in treating muscle injury and tunnel widening after anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction. All clinical and preclinical studies confirm an excellent risk-to-benefit ratio. We would like to offer some comments concerning the paper of Rutgers and colleagues.

The method of producing ACS has been carefully optimized to enrich for anti-inflammatory cytokines, such as interleukin (IL)-1Ra, IL-10, and IL-13, while keeping low the concentration of inflammatory cytokines, such as IL-1 β and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). The ACS preparation of Rutgers and colleagues had increased concentrations of IL-1 β and TNF- α , and this raises questions about the composition of the product that was tested.

Nevertheless, despite the elevated concentrations of these two cytokines, there was no adverse effect of ACS on proteoglycan turnover in the cartilage explant cultures. This suggests that anti-inflammatory and possibly chondroprotective ingredients within ACS predominate. Further studies using additional controls and autologous instead of heterologous serum would be interesting.

The third component of the study by Rutgers and colleagues measured cytokine levels in synovial fluids before and after treatment with ACS. No changes were found, but it should be noted that Orthokine should be used only when knee effusion has been removed effectively. The described possible aspiration of synovial fluid after treatment with ACS raises questions about the selection of these patients or the composition of the injected ACS. In this regard, it is worth noting that another study [2,3] involving the injection of Orthokine ACS into knees after ACL plasty showed evidence of reduced IL-1 β content in synovial fluid. This reduction corresponded with improved pain and function and with reduced tunnel widening. Clearly, the mechanisms through which ACS brings about clinical improvement are incompletely understood and should be the subject of additional research.

Abbreviations

ACL: anterior cruciate ligament; ACS: autologous conditioned serum; IL: interleukin; TNF- α : tumor necrosis factor-alpha.

7.6 Lebenslauf

Carsten Moser
Parkstr.8
32427 Minden

Mobil: 0173-3771731
E-Mail: docmoser@ok.de



Curriculum Vitae

| | | |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Zur Person: | Name: | Carsten Moser |
| | Geboren: | 09. August 1973 in Issum-Sevelen |
| | Familienstand: | in fester Partnerschaft, 2 Söhne (Ben & Joshua) |
| | Konfession: | römisch-katholisch |
| Schulbildung: | 08/1980 – 06/1984 | Gemeinschaftsgrundschule Millingen |
| | 08/1984 – 06/1993 | Amplonius – Gymnasium Rheinberg |
| | 06/1993 | Abschluss: Allgemeine Hochschulreife |
| Zivildienst: | 07/1993 – 09/1994 | St. Josef Krankenhaus Moers, Pflegedienst Chirurgie |
| Kenntnisse: | Sicheres Englisch in Wort und Schrift, Latinum MS-Office (Word, Excel, PowerPoint) Erweiterte Kenntnisse Statistikprogramme (SAS, SPSS) | |
| Hochschulstudium: | 10/1994 – 06/2001 Studium der Humanmedizin an der Uni-GH Essen (Abschluss: Drittes Staatsexamen der Humanmedizin) | |
| Weiterbildungszeit: | seit 07/2008: Arzt im Grönemeyer Institut für Mikrotherapie der Universität Witten Herdecke, Universitätsstraße 142, D-44799 Bochum. www.gimt-online.de ; unter der Leitung von Prof. Dr. D. Grönemeyer | |
| | 04/2007 – 06/2008: Assistenzarzt im Zentrum für Molekulare Orthopädie, Gemeinschaftspraxis Königsallee in Düsseldorf unter der Leitung von Prof. (USA) Dr. P. Wehling; Clinical Director bei der Orthogen AG, Graf Adolf Str. 43, 40210 Düsseldorf. www.orthogen.com . | |
| | 04/2005 – 03/2007: Assistenzarzt im Zentrum für Molekulare Orthopädie, Düsseldorf unter der Leitung von Prof. (USA) Dr. P. Wehling; Medical Manager der Firma Orthogen Lab Services GmbH, Graf- Adolf Str. 43, D-40210 Düsseldorf. www.orthokin.de | |
| | 10/2003 – 03/2005: Wissenschaftlicher Hochschulassistent und Clinical Research Associate (CRA) an der Orthopädischen Klinik der Heinrich-Heine Universität in Düsseldorf unter der Leitung von Prof. Dr. R. Krauspe, verantwortlicher Prüferarzt | |
| | 02/2003 – 09/2003: Weiterbildungsassistent in der Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie des Krankenhaus Bethanien Moers | |
| | 08/2001 – 01/2003: Arzt im Praktikum (AiP) in der Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie des Krankenhaus Bethanien Moers unter der Leitung von Chefarzt Dr. C. Chylarecki. | |

Carsten Moser
Parkstr.8
32427 Minden

Mobil: 0173-3771731
E-Mail: docmoser@ok.de

Fortbildungen:

Strahlenschutz
Prüfarzt nach ICH-GCP
Rettungsmedizin („Notarztschein“)
Sportmedizin

**Berufsbegleitende
Tätigkeiten:**

08/1992 – 05/1997: Vertragsfußballspieler bei den Bundesligisten MSV
Duisburg und KFC Uerdingen.

01/1997 – 03/2000: Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Immunologie (IFI)
der Uni-GH Essen im FACS-Analyselabor (Durchflusszytometrie) unter der Leitung
von Prof. Dr. H. Grosse-Wilde und bei der Bioscientia GmbH im Institut für
Laboruntersuchungen in Moers.

Minden, den

19.01.16

Ort, Datum



Unterschrift

7.7 Danksagung

Danksagung

Es ist schon wundersam, wie viele Menschen beim Schreiben einer Dissertation eine Rolle spielen, obwohl es eigentlich eine einsame Tätigkeit ist. Glücklicherweise habe ich zahlreiche wunderbare Menschen, die mich während meiner Arbeit unterstützt und ermutigt haben. Von ihnen habe ich das nötige Feedback bekommen, und vor allem haben sie dafür gesorgt, dass ich nicht den Verstand verliere. Es ist schwierig sie alle wissen zu lassen, wie sehr ich das alles zu schätzen weiß.

Ein besonderer Dank gilt meinen Betreuern, insbesondere für die Bereitstellung des Themas, die Ermöglichung der wissenschaftlichen Tätigkeit und rat- und tatkräftige Hilfe.

Mein ganz besonderer Dank geht an das Team in der Gemeinschaftspraxis für Orthopädie, Neurochirurgie und Radiologie auf der Königsallee in Düsseldorf (stellvertretend PD Dr. Axel Baltzer, Frau Bendig, Frau Frede, Herr Lalee, Frau Dr. Sturm, Herr Schulz), an das Team der orthopädischen Klinik der Heinrich-Heine Universität in Düsseldorf (stlv. Herr Prof. Dr. Krauspe, Herr Dr. Ilg), an die fleißigen Hände, die mir während der Studie beim Datenmanagement halfen (Frau Vergin, Herr Schulz), und nicht zuletzt an das gesamte Team der Firma ORTHOGEN in Düsseldorf (stlv. Herr Prof. Wehling, Herr Dr. Reinecke, Frau Terheggen, Herr Butenschön). Allen Kollegen danke ich für die exzellente Betreuung, den kameradschaftlichen Umgang, die anregenden Diskussionen, die Hilfestellung bei den verschiedensten Problemen und nicht zuletzt das sehr angenehme Arbeitsklima. Für die biometrische Betreuung und die Betreuung der Studienorganisation bedanke ich mich ganz herzlich bei den Statistikern der KKS Düsseldorf (Prof. Ohmann, Herr Yang) und M.A.R.C.O (Frau Hörnlein, Herrn Dr. Wargenau). Für das Lektorat und die anregende Kritik danke ich meinen Partnern aus dem Grönemeyer Institut für Mikrotherapie in Bochum (stlv. Prof. D. Grönemeyer, Prof. van Leuwen, Dr. Busch).

Allen Studienteilnehmern bin ich zu großem Dank verpflichtet, ohne die es nie möglich gewesen wäre, diese Studie überhaupt durchzuführen. Jeder einzelne stand immer gerne zur Verfügung und hat dazu beigetragen, dass ich eine doch beachtliche Menge an Daten zusammentragen konnte.

Insbesondere möchte ich auf diesem besonderen Weg meiner Familie, der diese Doktorarbeit gewidmet ist, danken. Meine Eltern haben mir diese Universitätsausbildung ermöglicht, mir jederzeit und in jeder Hinsicht zur Seite gestanden und mich fortlaufend ermuntert, diese Doktorarbeit fertig zu stellen. Meinem Bruder Eric danke ich für seine Aufmerksamkeit und uneigennützig Unterstützung. Ben und Joshua: Dies ist für Euch!

Danke, Danke, Vielen Dank

7.8 Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Minden, 19.01.2016 MOSER; CARSTEN

Datum, Vor- und Nachname

Unterschrift

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Carsten Moser', written in a cursive style.