

Russian

Д. Лазик, С. Гутшов, С. Лютер, М. Эрдман, Й. Вольтерсдорф

## **Изучение эффективности препаратов на основе гиалурон-хондроитинового комплекса в дополнительной терапии к артроскопическим вмешательствам при повреждении хряща коленного сустава**

### Краткое содержание

#### **Введение:**

Дегенерация хряща, в том числе и как следствие поражения связок и мениска коленного сустава, далеко не редкость и почти всегда вызвана множеством факторов.

Функциональная сущность активных и пассивных структур опорно-двигательного аппарата играет решающую роль при улучшении самочувствия. Помимо возможных оперативных вмешательств применяются и пищевые добавки с гиалуроновой кислотой в качестве адъювантной терапии. При этом существует необходимость исследовать постулируемую эффективность, подтверждающую уменьшение суставных болей, вызванных дегенерацией. Данное исследование призвано сделать вклад в исследование этой проблемы.

#### **Методика:**

В рамках интервенционного исследования эффективности гиалурон-хондроитинового комплекса в качестве адъювантной терапии обследовались пациенты с ограниченными функциями в результате структурных повреждений в колене. Все пациенты подвергались артроскопии. Исследование было рандомизировано, имелась контрольная группа, наблюдения были пре- и постоперативные. В качестве критериев оценки использовались болевые опросники WOMAC. Для сравнения времени исследования вычислялась сумма баллов по опроснику WOMAC. При дальнейшей оценке проверялось, существенно ли отличаются баллы, связанные со средним значением по группе.

#### **Результаты:**

Сравнение экспериментальной группы с контрольной показало значительное отличие между группами во всех временных точках исследования. Добровольцы экспериментальной группы, получавшие в дополнение к оперативному вмешательству препараты гиалуроновой кислоты, показали значительно меньше функциональных ограничений после операции, чем добровольцы контрольной группы. Внутри экспериментальной группы боль уменьшалась чаще.

#### **Выводы:**

Проведённые исследования показали, что у обследованных добровольцев существует статистически значимое влияние продуктов на основе гиалурон-хондроитинового комплекса на уменьшение боли. Таким образом, можно сделать вывод, что с помощью комбинации артроскопии и приёма продукта, содержащего комплекс гиалуроновой кислоты и хондроитина, может быть достигнут более положительный эффект, связанный с облегчением боли, чем при

оказании лишь хирургической помощи. Поэтому использование этого продукта можно считать целесообразным дополнением к хирургической терапии.

### **Ключевые слова**

Гонартроз, поражение мениска, артроскопия, гиалуроновая кислота, адъювантная терапия

### **Введение и проблематика**

Патологические изменения хрящевых структур сустава вызывают множество болевых ощущений со стороны скелетно-мышечной системы. Факторы риска, способствующие износу хрящевого матрикса посредством повышенного и/или неравномерного давления и ударных нагрузок на сочленённые суставные поверхности, разнообразны и варьируют от одностороннего монотонного движения, недостатка физических упражнений, осевых деформаций, индуцированных или сочетанных, мышечного дисбаланса, неправильного питания до избыточного веса или последствий травм [5, 7]. Кроме этих внешних факторов значение имеют и внутренние (эндогенные) факторы, такие как нарушения обмена веществ и генетическая предрасположенность [5]. В результате часто возникают артрозные изменения суставов, которые на поздних стадиях (III и IV степени тяжести) сложно поддаются лечению и характеризуются переменными болями и жалобами. С точки зрения ортопедии и травматологии это грозит (особенно в области коленного сустава) дегенерацией хряща, а также ведёт к поражению связок и мениска [4]. При этом свободные соединительные элементы способствуют механическому истиранию хряща и артрозным изменениям.

Степень истирания хряща в настоящее время является классическим индикатором для медицинских процедур.

Чтобы своевременно предотвратить износ хряща в области коленного сустава, зачастую поражения мениска I и II второй степени тяжести, а также начинающиеся поражения гиалинового хряща лечат артроскопией [3, 4]. Наряду с подобным оперативным лечением в качестве адъювантной терапии продукты с гиалуроновой кислотой могут способствовать уменьшению жалоб при гонартрозе коленного сустава [2]. Однако эффективное действие зачастую достигается лишь временно. Нередко пациенты отмечают, что продукты, содержащие хондроитин /гиалуроновую кислоту, часто способствуют только ограниченному улучшению симптомов. Поэтому существует необходимость разработки эффективного продукта, действующего в течение длительного времени, для уменьшения указанных симптомов.

### **Добровольцы и методика**

В рамках интервенционного исследования для доказательства эффективности нового продукта на основе гиалурон-хондроитинового комплекса при жалобах на коленный сустав изучались возможные эффекты, связанные с уменьшением боли. Исследование проводилось в кооперации со специализированной больницей Фогельзанд-Гоммерн (Немецкий центр хрящевой и суставной трансплантации DZKKT, клиническое отделение ортопедии). Все пациенты были информированы и дали согласие на добровольное участие в исследовании. В рандомизированном исследовании с контрольной группой изменения функциональных ограничений пациентов стандартизировали по опросным листам университетов Западного Онтарио и МакМастера (WOMAC). Эти опросники были разработаны и валидированы специально для пациентов с кокс- и гонартрозом в англо-американских странах [1].

	Экспериментальная группа n=25	Контрольная группа n=25
Возраст (в годах) ± CO	40,68±9,76	36,72±13,32

Табл. 1: Возраст и стандартные отклонения пациентов

WOMAC-индекс выраженности артроза – это стандартизированный метод для самостоятельной оценки для пациентов с артрозом тазобедренного и коленного суставов [6, 8, 9]. У пациентов отмечалась дегенерация хряща [3] I степени тяжести с поверхностными трещинами и фиссурами, а также размягчение хряща, и II степени тяжести с максимальной глубиной поражением <50 % от толщины хряща (табл. 1). Кроме дегенерации гиалинового хряща диагностировано повреждение волокнистого хряща. Все пациенты подвергались артроскопии для сглаживания хряща и получили послеоперационные физиотерапевтические процедуры. Кроме того, добровольцы терапевтической группы (далее ТГ) в течение 8 недель принимали гиалурон-хондроитиновый комплекс (ГХК) (приём начинался через день после операции). Пациенты контрольной группы (далее КГ) не получали ГХК. Предварительное сравнение было сделано через 60 дней после операции, предварительное последующее сравнение – через 90 дней после операции. Для сравнения моментов времени исследования вычислялась сумма баллов по опроснику WOMAC. Снижение средних значений всех сумм баллов в процессе лечения равносильно положительному результату вмешательства, в то время как увеличение баллов связано с усилением симптомов. При дальнейшей оценке проверялось, существенно ли отличаются баллы, связанные со средним значением по группе. Для этого индивидуально анализировали три комплекса WOMAC-опросников (блок А, В и С). В качестве статистического метода для нормально распределённых данных использовали парный критерий Стьюдента. Ненормально распределённые данные анализировались с использованием непараметрического метода по Манну-Уитни и Уилкоксоу. Уровнем значимости выбрана граница  $p \leq 0,05$ . Так как некоторые пациенты оставили вопросы или наборы вопросов в WOMAC-опроснике без ответа, эти наборы вопросов не могут рассматриваться при анализе. Поэтому имеется отличие в числе добровольцев (выпадения) между наборами вопросов А, В и С.

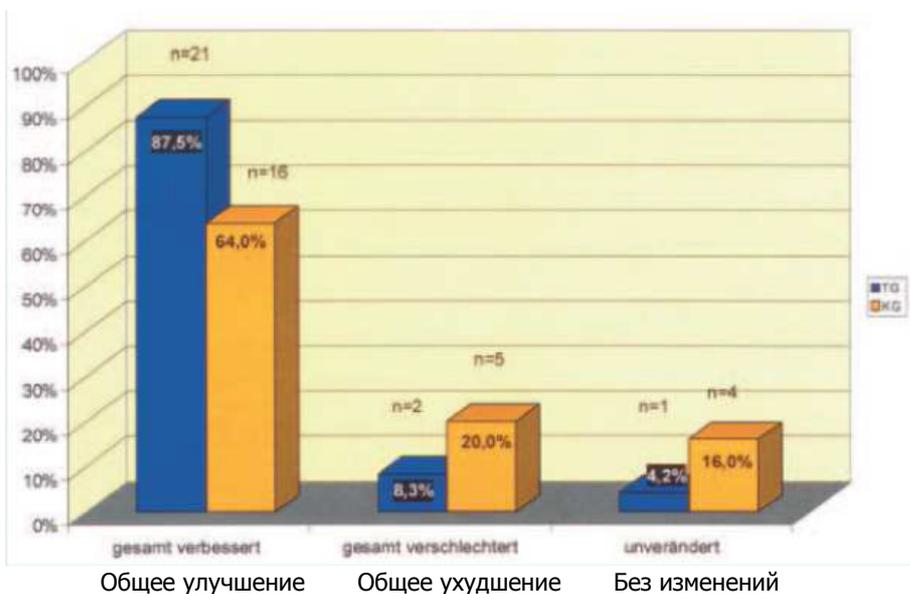


Рис. 1: Изменение характера боли для WOMAC-опросника часть А: контрольная группа (КГ) и терапевтическая группа (ТГ) в предварительном сравнении.

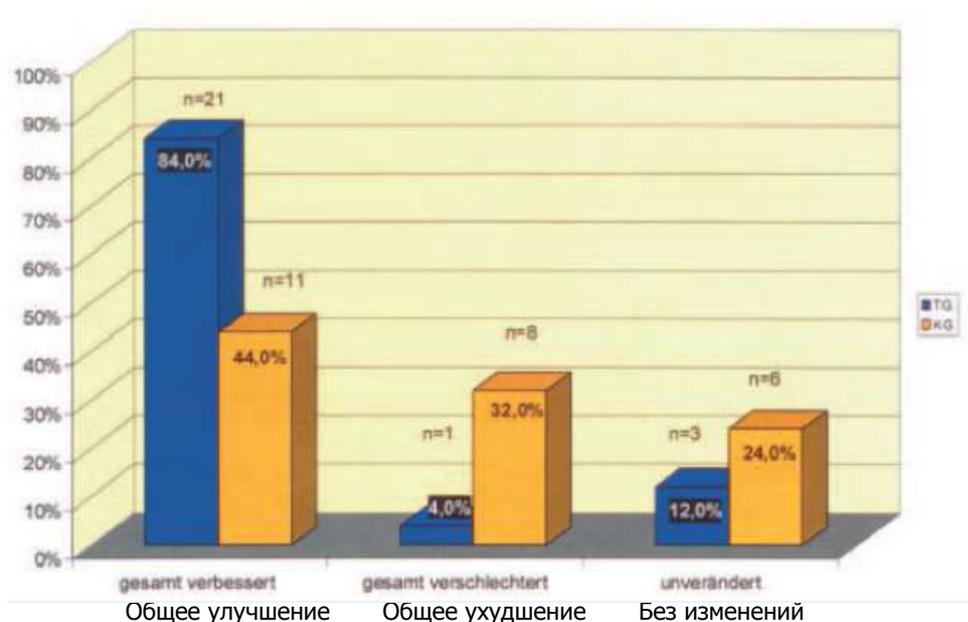


Рис. 2: Изменение характера боли для WOMAC-опросника часть В: контрольная группа (КГ) и терапевтическая группа (ТГ) в предварительном сравнении.

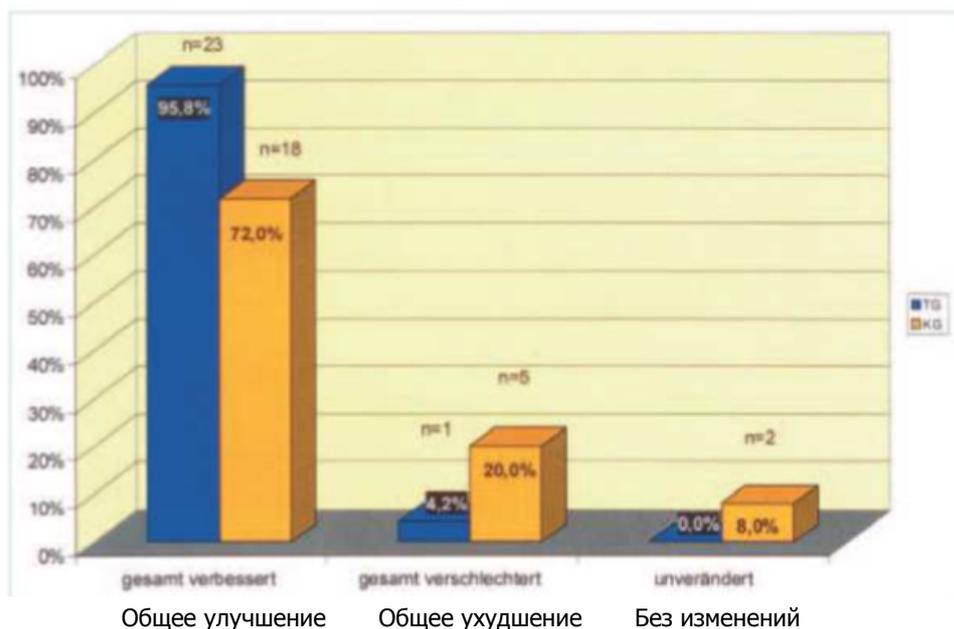


Рис. 3: Изменение характера боли для WOMAC-опросника часть С: контрольная группа (КГ) и терапевтическая группа (ТГ) в предварительном сравнении.

## Результаты

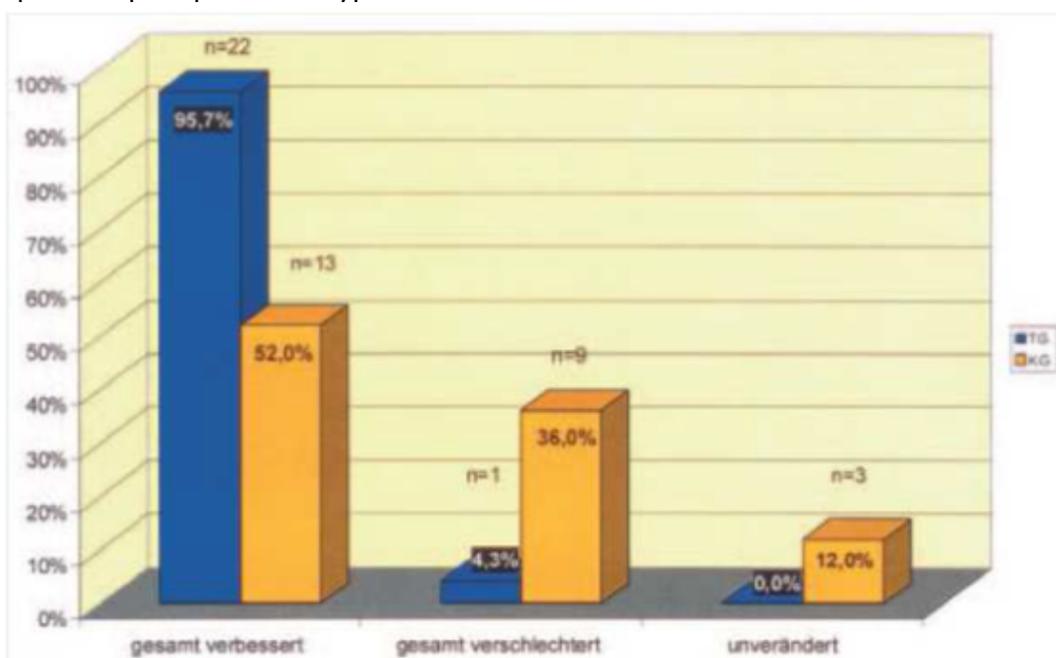
### Результаты болевых опросников WOMAC в пре- и послеоперационном сравнении

Для WOMAC-опросников часть А (оценка уменьшения боли) было установлено, что общие преоперативные жалобы в обеих группах значительно уменьшились после артроскопии. 87,5 % пациентов КГ через 60 дней после операции сообщили, что имеют незначительные жалобы или совсем их не имеют. В КГ эта относительная доля пациентов с уменьшением жалоб составляла 64% (рис. 1). В обеих группах уменьшение жалоб в сравнении с входными и выходными данными было значительным ( $p=0,001$  для ТГ и  $p=0,036$  для КГ). Процентное соотношение уменьшения жалоб в ТГ было выше, чем в КГ.

КГ показала более высокую пропорцию по сравнению с ТГ в увеличении жалоб в пре-и послеоперационном сравнении (20,0 % против 8,3 %). Кроме того, в 16,0 % КГ (по сравнению с 4,2% ТГ) не отмечалось изменений в болевых симптомах до и через 60 дней после операции. На основании указанных уровней значимости такое различие между группами может быть классифицировано как недостоверное ( $p=0,09$ ).

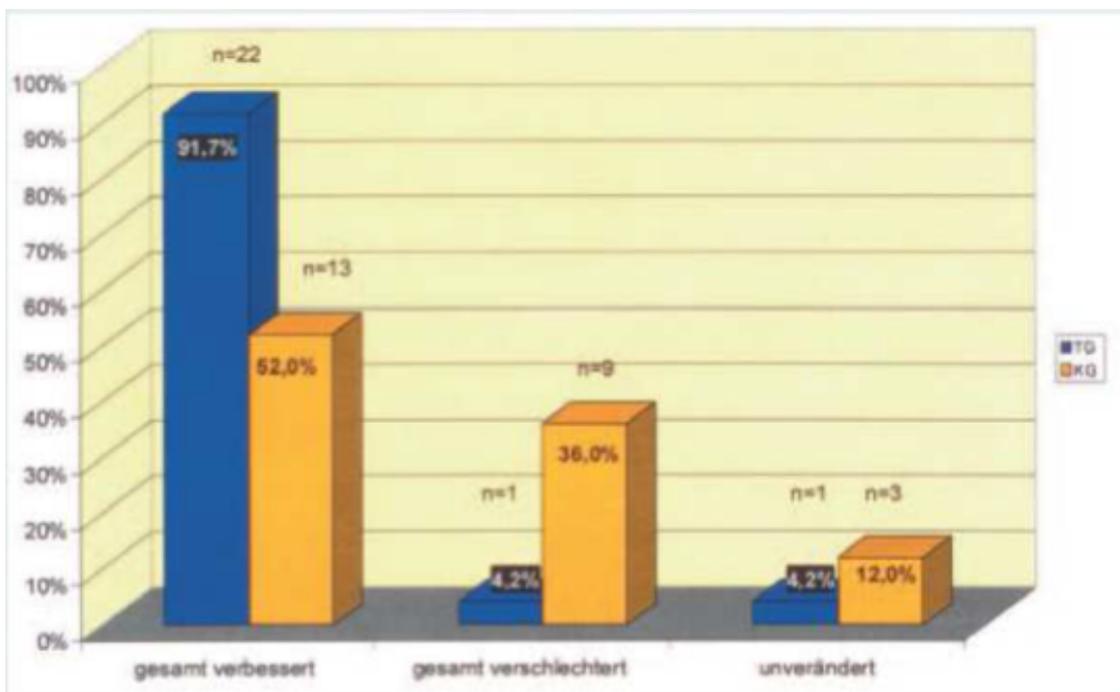
В WOMAC-опроснике часть В (оценка тугоподвижности) процент пациентов, сообщивших об уменьшении симптомов, составил в ТГ 84,0 %, почти в два раза выше, чем в КГ (44,0 %) (рис. 2). Было установлено, что общее ухудшение симптоматики, отражённое в вопросах части В и касающееся тугоподвижности, в КГ было выше (32,0 %), чем в ТГ (4,0 %). Статистическая оценка изменения среднегрупповых значений дала внутри ТГ значительные расхождения ( $p<0,001$ ), в то время как пре- и послеоперационные различия среднегрупповых значений внутри КГ в соответствии с заданным уровнем не были значимыми ( $p=0,557$ ).

Различие между обеими группами для части В было значительным ( $p=0,004$ ). В результате было установлено, что уже через 60 дней после приёма дегенеративная и вызванная операцией неподвижность сустава у большинства пациентов уменьшена или же вовсе прошла после приёма препаратов гиалуроновой кислоты.



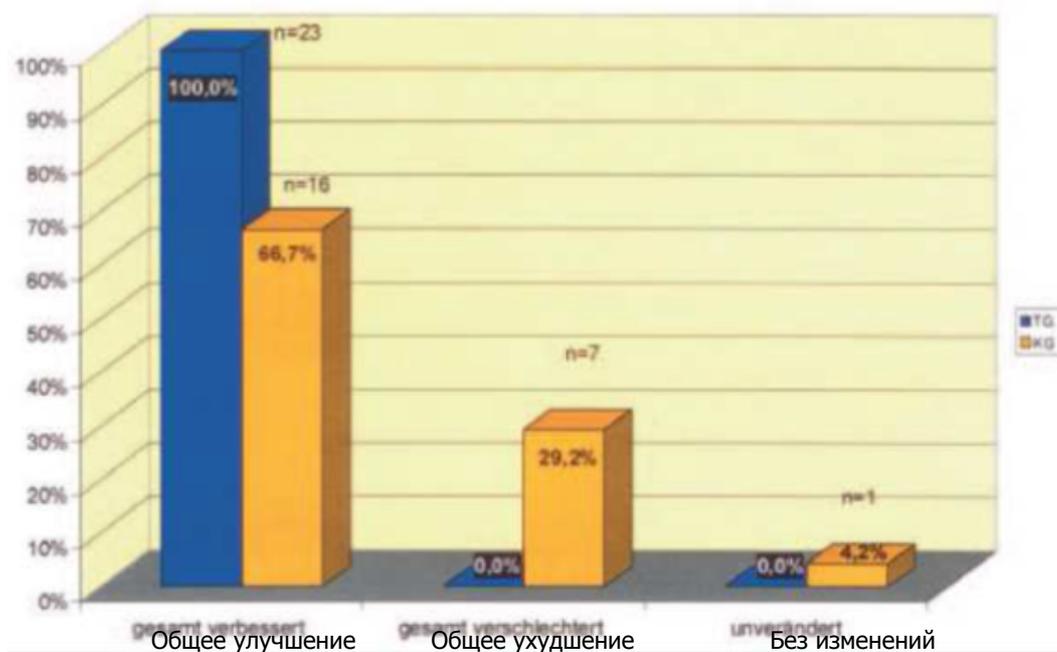
Общее улучшение      Общее ухудшение      Без изменений

Рис. 4: Изменение характера боли для WOMAC-опросника часть А: контрольная группа (КГ) и терапевтическая группа (ТГ), преоперативное и последующее сравнение



Общее улучшение      Общее ухудшение      Без изменений

Рис. 5: Изменение характера боли для WOMAC-опросника часть В: контрольная группа (КГ) и терапевтическая группа (ТГ), преоперативное и последующее сравнение.



Общее улучшение      Общее ухудшение      Без изменений

Рис. 6: Изменение характера боли для WOMAC-опросника часть С: контрольная группа (КГ) и терапевтическая группа (ТГ) в предварительном сравнении.

Сравнение обеих групп по WOMAC-опроснику часть С (оценка симптомов при повседневном движении) подтвердило предыдущие результаты. Пре- и послеоперационное сравнение обеих групп показало положительную динамику. Это означает, что послеоперационные жалобы по большей части снизились. При этом процент пациентов, сообщивших об уменьшении боли, в ТГ снова был выше (95,8 %), чем в КГ (72,0 %) (рис. 3).

Доля пациентов с относительным усилением дискомфорта при выполнении повседневных движений в КГ была выше (20,0 %), чем ТГ (4,2 %). Основываясь на абсолютных значениях, можно установить, что благодаря комбинации резекции хряща, лечебной гимнастики и приёма продукта гиалуроновой кислоты все пациенты этой группы (за исключением одного добровольца) избавились от повседневной боли, а у некоторых она значительно снизилась. В КГ со стандартизированными методами оперативной помощи и физиотерапии напротив оставалась более высокая доля субъектов (28,0 %) с неизменной или в некоторых случаях даже ухудшившейся клинической картиной.

В обеих группах доказанные различия в среднегрупповых значениях пре- и послеоперационного сравнения были существенными ( $p < 0,001$  для ТГ и  $p = 0,008$  для КГ). Это значит, что благодаря соответствующим терапевтическим мероприятиям у добровольцев терапевтической и контрольной группы уменьшились жалобы по сравнению с первичным предоперационным осмотром. При этом было статистически доказано, что облегчение боли при движении внутри ТГ было значительно выше, чем в КГ ( $p = 0,012$ ).

### **Результаты болевых опросников WOMAC в пре- и послеоперационном сравнении**

Для комплекса вопросов А при сравнении входных и выходных данных было установлено, что доля относительного улучшения (95,7 %) в ТГ продолжает увеличиваться через 90 дней после операции. Это значит, доля пациентов с жалобами на боль постоянно уменьшалась, а также снизилась доля пациентов с усилением боли (до 4,3 %).

Напротив, по сравнению с предоперационным наблюдением в КГ значительно увеличилась доля пациентов с улучшением симптоматики. В то время как через 60 дней уменьшение общих болей в колене отметили 64,0 % пациентов, через 90 после артроскопии улучшение было лишь у 52,0 %. В то же время по сравнению с первыми двумя обследованиями доля добровольцев с усилившейся болью увеличилась с 20,0 до 36,0 % (рис. 4). Достигнутые изменения были значительными в ТГ ( $p < 0,001$ ), в то время как в КГ по сравнению с результатами исследования в моменты времени Т1 и Т3 они не были достоверными ( $p = 0,504$ ). Подобные результаты подтвердились при преоперативном и последующем сравнении как для WOMAC часть А, так и для части В. Как и в случае с общим характером боли, в ТГ при последующем обследовании увеличилась доля пациентов, отметивших снижение жалоб на тугоподвижность по отношению к пре- и послеоперационному сравнению с 84,0 % до 91,7 %, в то время как у пациентов КГ через 90 дней после операции лишь в 52,0 % случаев отмечено улучшение симптоматики. Тем не менее доля относительного ухудшения подвижности в КГ увеличивалась, поэтому для комплекса В, как и для комплекса А

возможен более высокий уровень. Таким образом, доля уменьшения тугоподвижности внутри КГ через 90 дней после операции значительно ниже уровня ТГ (рис. 5). Как и в случае с пре- и послеоперационным сравнением, полученные изменения среднегрупповых значений внутри терапевтической группы даже в сравнении с предоперационным и последующим наблюдением были значительны ( $p < 0,001$ ), в то время как в контрольной группе они были недостоверны ( $p = 0,82$ ). Различия в расхождении суммарных баллов WOMAC часть В между обеими группами были тем не менее значительны ( $p < 0,001$ ). При исследовании устойчивости эффекта в WOMAC часть С все пациенты ТГ отметили отсутствие каких-либо жалоб или их уменьшение через 90 дней после вмешательства. Лишь один пациент из этой группы сообщил об усилении боли к моменту времени Т2. Так как доброволец ТГ не мог пройти обследование в момент времени Т3 и результатов получено не было, не представлялось возможным установить, для всех ли пациентов этой группы отмечалось уменьшение симптоматики.

акже для КГ в сравнении с моментом времени Т2 был достигнут длительный положительный эффект. У пациентов этой группы доля тех, у кого уменьшились жалобы, при сравнении момента времени Т2 и Т3 увеличилась с 66,7 % до 72 %, хотя одновременно с этим небольшое число пациентов через 90 дней после операции отметили ухудшение (рис. 6). 2 добровольца (8 %) сообщили, что из-за вмешательств не отметили никаких изменений между моментами времени. В отличие от результатов для WOMAC часть А и В изменения в среднегрупповых значениях WOMAC часть С в обеих группах после заданного уровня были значимыми ( $p < 0,001$  для ТГ и  $p = 0,012$  для КГ). Различия между обеими группами также были значительны ( $p < 0,001$ ).

### **Обсуждение и выводы**

Проведённые исследования свидетельствуют о статистически значимом влиянии продуктов на основе гиалурон-хондроитинового комплекса на снижение боли и дискомфорта. Это означает, что пациенты, дополнительно принимавшие комплексный продукт, значительно чаще отмечали уменьшение боли, чем пациенты контрольной группы. Так же в терапевтической группе в отличие от контрольной группы уменьшалась трудноподвижность и в первую очередь снижались функциональные ограничения при повседневном движении. Таким образом, можно сделать вывод, что благодаря комбинации артроскопии, физиотерапии и приёма препаратов на основе гиалурон-хондроитинового комплекса у пациентов среднего возраста и при повреждении хряща I-II степени тяжести был достигнут более выраженный положительный эффект при облегчении боли, чем при использовании лишь оперативной помощи и физиотерапии. Воспроизводимы ли доказанные результаты, которые демонстрируют анальгетическое действие продукта даже при монотерапии повреждения хряща, необходимо проверить в дальнейших исследованиях. Кроме того, предстоит уточнить, имеет ли терапия, сочетающая оперативное и/или физиотерапевтическое лечение, а также добавки с гиалурон-хондроитиновым комплексом, обезболивающий эффект даже при выраженной дегенерации хряща в поздних стадиях и у пациентов в пожилом возрасте, потому что возрастные и гендерные вопросы не могут быть решены однозначно на основе выводов данного исследования. Ответы на эти вопросы важны, так как предполагается, что дегенеративные артрозные изменения

усиливаются с возрастом [5]. Так как профилактика артрита в медицине приобретает всё большее значение [4], использование пероральных комплексных продуктов на основе гиалурон-хондроитинового комплекса, обладающих хорошей биодоступностью, может способствовать повышению эффективности терапевтических и реабилитационных мероприятий.

Д-р естественных наук Дитер Лазик

Slow Medicine Research Institute Weinbergstr. 16 14469 Potsdam lazik@uni-potsdam.de

## **Литература**

[1] Bellamy N, Buchanan WW et al. 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 1988;15(12):1833–40.

[2] Bellamy N et al. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; Issue 2. Z Orthop Ihre Grenzgebiete 2006;144:560–1

[3] Bos L, Ellermann A. Arthroskopische Diagnostik und Klassifikation von Knorpelschaden. Dt. Zeitschrift fur Sportmedizin 2003;54(6):123–125

[4] Hoher J, Enneper J. Prophylaxe der Gonarthrose. Dt. Zeitschrift fur Sportmedizin 2003;54(6):184–7

[5] Mohr W, Hesse I. Arthrose: Schicksal oder Krankheit. Internist 1998;30:633–42

[6] Roos E, Klassbo M et al. WOMAC osteoarthritis index. Reliability, validity, and responsiveness in patients with arthroscopically assessed osteoarthritis. Western Ontario and McMaster Universities. Scand J Rheumatol 1999;28(4):210–5

[7] Steinbach K et al. Arthrose und Sport. Dt. Zeitschrift fur Sportmedizin 2001; 52(3):109–12

[8] Stucki G, Meier D et al. Evaluation of a German version of WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) Arthrosis Index. Z Rheumatol 1996;55(1):40–9

[9] Stucki G, Sangha O et al. Comparison of the WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) osteoarthritis index and a self-report format of the self-administered Lequesne-Algofunctional index in patients with knee and hip osteoarthritis. Osteoarthritis, Cartilage 1998;6(2):79–86

D. Lazik, S. Gutschow, S. Luther, M. Erdmann, J. Woltersdorf

## Effektstudie zur Wirksamkeit eines Hyaluronsäure-Chondroitin-Komplexpräparates in ergänzender Therapie zur arthroskopischen Intervention bei Knorpelschäden im Kniegelenk

## Study on the effectiveness of a hyaluronic acid-chondroitin complex as a complementary therapy to arthroscopic intervention with cartilage damage in the knee joint

### Zusammenfassung

**Einleitung:** Knorpeldegenerationen, auch als Folge von Band- und Meniskusläsionen im Kniegelenk, sind keine Seltenheit und fast immer multifaktoriell bedingt. Die funktionelle Entität aktiver und passiver Strukturen des Stütz- und Bewegungsapparates scheint dabei die entscheidende Rolle bei einer Beschwerdeverbesserung zu spielen. Neben möglichen operativen Interventionen wird u.a. auch die Supplementierung von Hyaluronsäureprodukten als adjuvante Therapie eingesetzt. Dabei besteht Bedarf, die postulierte Wirksamkeit zur unterstützenden Reduktion degenerationsbedingter Gelenkschmerzen zu erforschen. Die vorliegende Studie soll einen dahin gehenden Forschungsbeitrag leisten.

**Methodik:** Im Rahmen einer Interventionsstudie zur Wirksamkeit des Hyaluronsäure-Chondroitin-Komplexpräparates als adjuvante Therapie wurden Patienten mit Funktionseinschränkungen infolge von Strukturschäden im Knie untersucht. Alle Patienten unterzogen sich einer Arthroskopie. Die Untersuchungen erfolgten im randomisierten Kontrollgruppendesign prä- und postoperativ. Als Assessment-Tool wurde der WOMAC-Schmerzfragebogen eingesetzt. Zum Vergleich der Untersuchungszeitpunkte wurden Summenscores der Punktwerte des WOMAC-Fragebogens berechnet. Im weiteren Auswerteverlauf wurde überprüft, ob sich Punktwerte bezogen auf die Gruppenmittelwerte signifikant verändern.

**Ergebnisse:** Im Vergleich der Interventionsgruppe zur Kontrollgruppe zeigten sich zu allen Untersuchungszeitpunkten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Probanden der Interventionsgruppe, die zusätzlich zur operativen Intervention das Hyaluronsäureprodukt einnahmen, gaben deutlich weniger Funktionseinschränkungen postoperativ an als die Probanden

### Summary

**Introduction:** Cartilage degenerations, also as a possible consequence of lesions of the ligaments and the meniscus in the knee joint, are not rarely to be found and almost always multifactorially caused. Thus the functional entity of active and passive structures of the skeletal and muscle systems seems to play the decisive role in the improvement of discomfort. In addition to possible surgical interventions, the supplementation of hyaluronic acid products is applied as adjuvant therapy. Therefore it is required to do research on the postulated effectiveness in connection with the reduction of arthralgia caused by degeneration. The present study shall contribute to that research.

**Methodology:** The effectiveness of the hyaluronic acid-chondroitin complex product as an adjuvant therapy in patients with functional restrictions as a result of structural damages in the knee was investigated within the framework of an intervention study. All patients underwent an arthroscopy. The investigations in the randomised control group design were carried out pre- and postoperatively. The pain questionnaire WOMAC was used as an assessment tool. For the purpose of comparison of the several points of time of assessment the sum scores of the point values of the WOMAC questionnaire were calculated. During the course of investigation it was reviewed, whether the point values had significantly changed in comparison to the group average.

**Results:** In comparison to the control group, the intervention group showed significant differences at all times of assessment. The probands of the intervention group who took the hyaluronic acid product in addition to the surgical intervention confirmed considerably less postoperational functional restrictions than those of the

der Kontrollgruppe. Schmerzen konnten innerhalb der Interventionsgruppe häufiger reduziert werden.  
 Schlussfolgerungen: Die durchgeführten Untersuchungen haben gezeigt, dass es bei den untersuchten Probanden einen statistisch signifikanten Einfluss des Hyaluronsäure-Chondroitin-Komplex-Produktes auf die Reduktion von Schmerzen gibt. Somit kann geschlossen werden, dass durch Therapiekombination aus Arthroskopie und Einnahme des Hyaluronsäure-Chondroitin-Komplex-Produktes positivere Effekte in Bezug auf eine Schmerzlinderung erzielt werden können als bei alleiniger operativer Versorgung. Der Einsatz dieses Produktes kann demnach als sinnvolle Therapieergänzung zur operativen Versorgung betrachtet werden.

control group. Pain could be reduced more frequently within the control group.

Conclusions: The investigations carried out have shown that there is a statistically significant influence of the hyaluronic acid product on the probands with respect to pain reduction. Thus it can be concluded that by a therapy combination of arthroscopy and the application of the hyaluronic acid-chondroitin complex product there can be achieved more positive effects with regard to pain reduction in comparison to an exclusively surgical treatment. Consequently the application of the hyaluronic acid-chondroitin complex product can be considered as a reasonable completion of surgical care.

### Schlüsselwörter

Gonarthrose, Meniskusläsion, Arthroskopie, Hyaluronsäure, adjuvante Therapie

### Key words

Gonarthrosis, meniscus lesions, cartilage damage, arthroscopy, hyaluronic acid, adjuvant therapy

## Einleitung und Problemstellung

Pathologische Veränderungen in der Knorpelstruktur von Gelenken führen zu einer Vielzahl von Beschwerden des Muskel-Skelett-Systems. Die Risikofaktoren, die den Verschleiß der Knorpelmatrix durch erhöhte und/oder ungleiche Druck- und Stoßbelastung auf den artikulierenden Gelenkflächen begünstigen, sind vielseitig und reichen von einseitiger monoarter Bewegung, Bewegungsmangel, Achsfehlstellungen – induziert oder begleitet – durch muskuläre Dysbalancen, falsche Ernährung bis hin zu Übergewicht oder Folgen traumatischer Ereignisse [5, 7]. Neben diesen exogenen Faktoren sind aber auch endogene Faktoren wie Stoffwechselerkrankungen und genetische Dispositionen von Bedeutung [5].

Im Resultat entstehen oft arthrotische Gelenkveränderungen, die in späteren Stadien (Grad III und IV) schwer zu therapieren und durch wechselhafte Schmerzen und Beschwerden gekennzeichnet sind. Aus orthopädisch-traumatologischer Sicht droht, besonders im Bereich des Kniegelenks, die Knorpeldegeneration auch bei Band- und Meniskusläsionen verstärkt voranzuschreiten [4]. Dabei

begünstigen freie Gelenkkörper den mechanischen Knorpelabrieb und die arthrotische Veränderung.

Der Grad der Knorpelschädigung ist derzeit ein klassischer Indikator für die medizinische Vorgehensweise. Um gerade im Bereich des Kniegelenks frühzeitig einer größeren Knorpelabnutzung vorbeugen zu können, werden häufig Meniskusläsionen Grad I und II und beginnende hyaline Knorpelschäden arthroskopisch versorgt [3, 4]. Neben dieser operativen Versorgung können Hyaluronsäureprodukte als adjuvante Therapie zu einer Verringerung der Beschwerden bei Gonarthrose beitragen [2].

Eine effektive Wirkung wird häufig jedoch nur vorübergehend erzielt. Nicht selten berichten Betroffene, dass Produkte mit Anteilen von Hyaluronsäure/Chondroitin oft nur eingeschränkt zur Verbesserung des Beschwerdestands beitragen. So besteht weiterhin der Bedarf nach der Entwicklung eines wirksamen und nachhaltigen Produkts zur Reduktion der genannten Beschwerden.

## Probanden und Methodik

Im Rahmen einer Interventionsstudie zur Prüfung der Wirksamkeit des neuen Hyaluronsäure-Chondroitin-Komplex-Produktes bei Kniegelenksbeschwerden wurden mögliche Effekte in Bezug auf die Reduktion von Schmerzen geprüft. Die Untersuchungen fanden in Kooperation mit dem Fachkrankenhaus Vogelsang-Gommern (Deutsches Zentrum für Knorpel- und Knochentransplantationen DZKKT/klinische Abteilung für Orthopädie) statt. Alle Probanden wurden über das Studiendesign informiert und gaben auf freiwilliger Basis ihre Einwilligung zu einer Teilnahme an der Studie. Im randomisierten Kontrollgruppensign wurden die Veränderungen der Funktionseinschränkungen der Patienten standardisiert mit dem Fragebogen der Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) erfasst. Dieser Fragebogen wurde speziell für Patienten mit Cox- und Gonarthrosebeschwerden im angloamerikanischen Sprachraum entwickelt und validiert

	Interventionsgruppe n=25	Kontrollgruppe n=25
Alter (in Jahren) ± SD	40,68 ± 9,76	36,72 ± 13,32

Tab. 1 : Alter und Standardabweichung der Patientendaten

[1]. Der WOMAC-Arthroseindex ist ein standardisiertes Verfahren zur Selbsteurteilung für Patienten mit Arthrose der Hüft- und Kniegelenke [6, 8, 9]. Die Patienten wiesen Knorpeldegenerationen [3] von Grad I mit oberflächlichen Rissen und Fissuren sowie Erweichung des Knorpels und Grad II mit einer maximalen Läsionstiefe von <50% der Knorpeldicke auf (Tab. 1). Zusätzlich wurden neben den hyalinen Knorpeldegenerationen auch Faserknorpelschäden festgestellt. Alle Patienten unterzogen sich einer Arthroskopie zur Knorpelglättung und erhielten postoperativ physiotherapeutische Interventionsmaßnahmen. Des Weiteren nahmen die Probanden der Treatmentgruppe (nachfolgend TG) das HCK-Produkt einen Tag postoperativ beginnend über einen Zeitraum von 8 Wochen ein. Die Patienten der Kontrollgruppe (nachfolgend KG) bekamen das HCK-Produkt nicht. Der Prä-Post-Vergleich wurde 60 Tage postoperativ, der Prä-Follow-up-Vergleich 90 Tage postoperativ durchgeführt. Zum Vergleich der Untersuchungszeitpunkte wurden Summenscores der Punktwerte des WOMAC-Fragebogens berechnet. Eine Reduktion der Mittelwerte aller Summenscores im Verlauf der Behandlung ist mit einem positiven Interventionsergebnis gleichzusetzen, während eine Zunahme der Scores mit einer Verschlechterung der Beschwerden einhergeht. Weiterhin wurde überprüft, ob sich die Differenzen der Punktwerte bezogen auf die Gruppenmittelwerte signifikant veränderten. Hierzu wurden die drei Fragenkomplexe (Blöcke A, B, C) des WOMAC einzeln analysiert. Als statistisches Testverfahren wurde bei normalverteilten Daten der gepaarte Student-Test verwendet. Nicht normalverteilte Daten wurden mit den nicht parametrischen Testverfahren nach Mann-Whitney und Wilcoxon ausgewertet. Als Maß für die Signifikanz wurde die Grenze von  $p \leq 0,05$  gewählt. Da es vorkam, dass einige Patienten Fragen bzw. Fragenkomplexe im WOMAC-Fragebogen unbeantwortet ließen, konnten diese Fragenkomplexe in der Auswertung nicht berücksichtigt werden. Daher gibt es Unterschiede in den Probandenzahlen (Drop outs) zwischen den Fragekomplexen A, B und C.

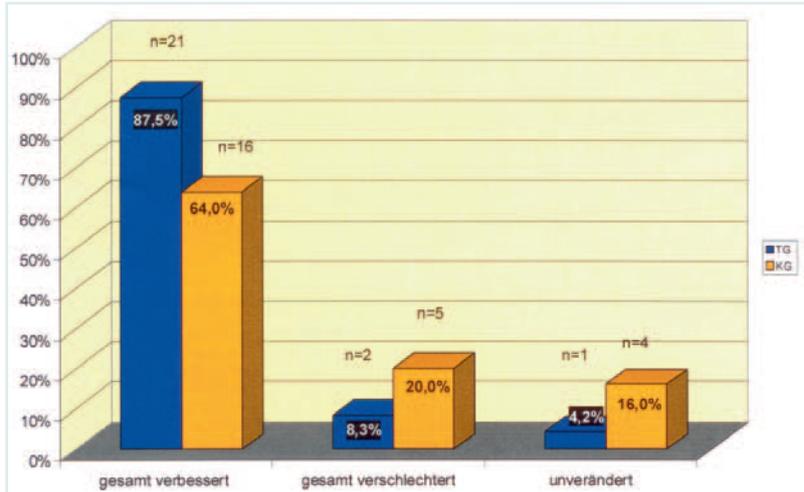


Abb. 1 : Veränderungen des Schmerzverhaltens für den WOMAC-Fragebogen Teil A: Kontrollgruppe (KG) und Treatmentgruppe (TG) im Prä-Post-Vergleich

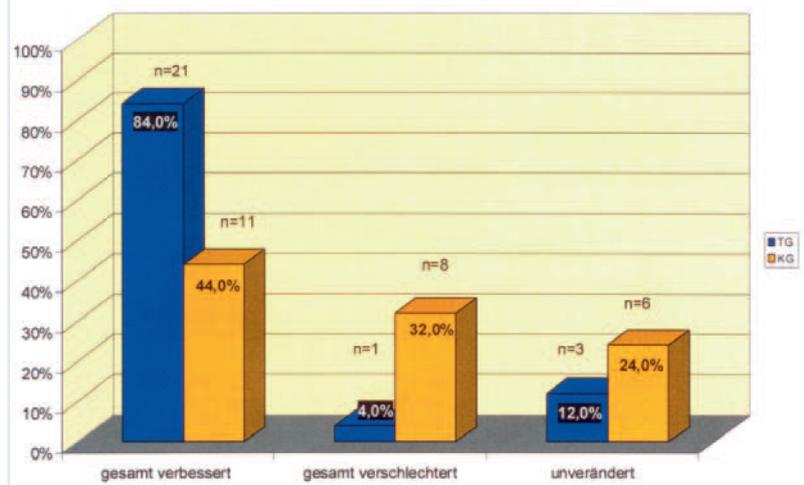


Abb. 2 : Veränderungen des Schmerzverhaltens für den WOMAC-Fragebogen Teil B: Kontrollgruppe (KG) und Treatmentgruppe (TG) im Prä-Post-Vergleich

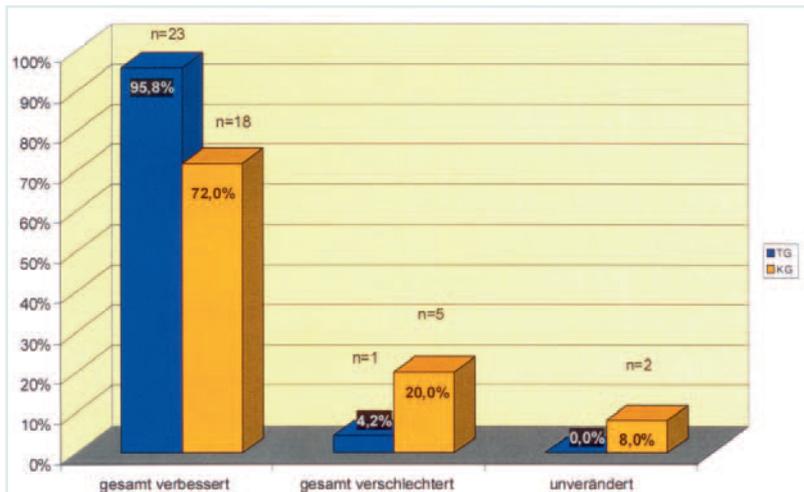


Abb. 3 : Veränderungen des Schmerzverhaltens für den WOMAC-Fragebogen Teil C: Kontrollgruppe (KG) und Treatmentgruppe (TG) im Prä-Post-Vergleich

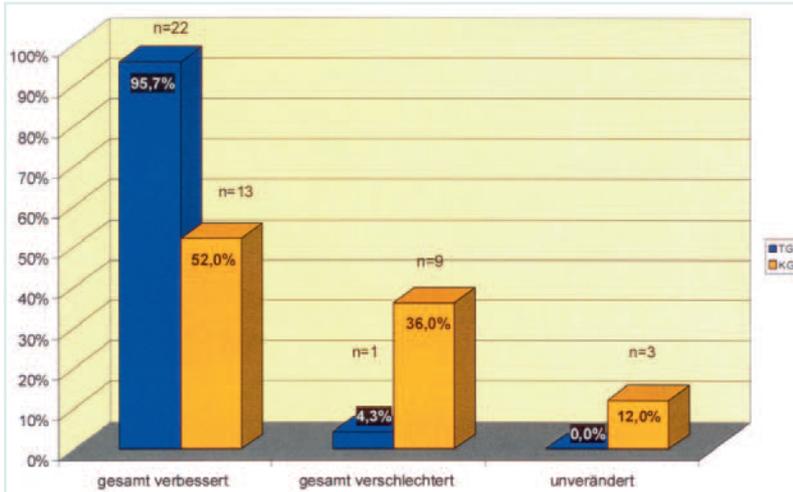


Abb. 4 : Veränderungen des Schmerzverhaltens für den WOMAC-Fragebogen Teil A: Kontrollgruppe (KG) zur Treatmentgruppe (TG) im Vergleich präoperativ zu Follow-up

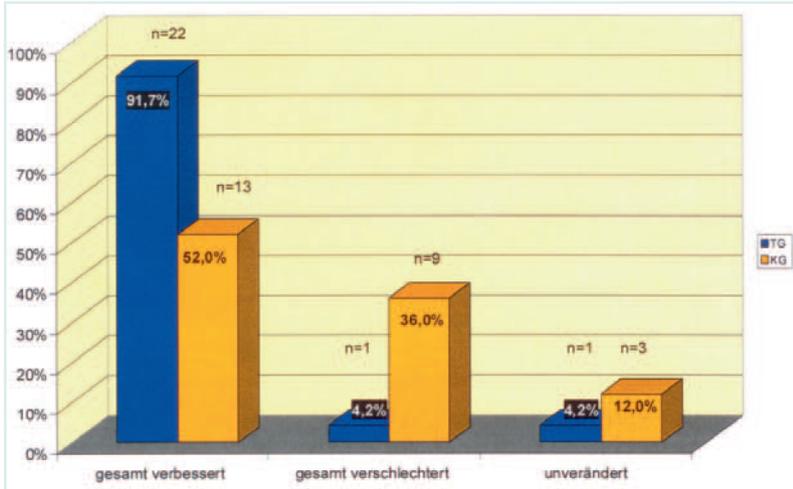


Abb. 5 : Veränderungen des Schmerzverhaltens für den WOMAC-Fragebogen Teil B: Kontrollgruppe (KG) und Interventionsgruppe (TG) im Vergleich präoperativ zu Follow-up

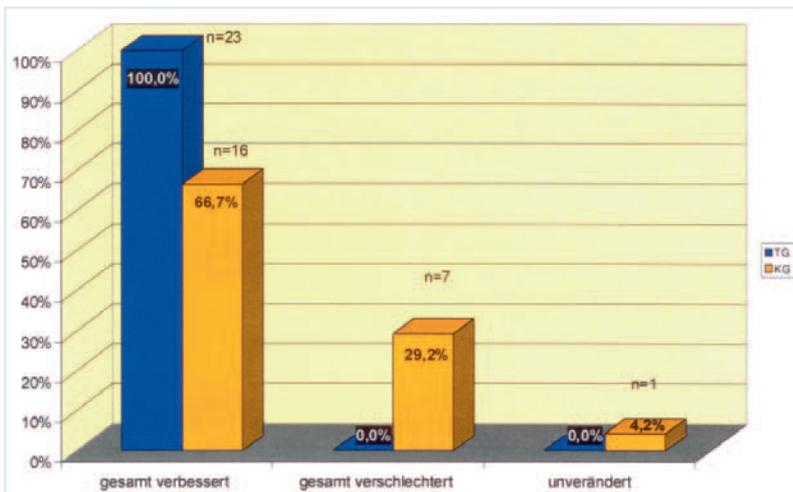


Abb.6 : Veränderungen des Schmerzverhaltens für den WOMAC-Fragebogen Teil C: Kontrollgruppe (KG) und Treatmentgruppe (TG) im Vergleich präoperativ zu Follow-up

## Ergebnisse

### Ergebnisse der WOMAC-Schmerzfragebögen im prä- und postoperativen Vergleich

Für den WOMAC Teil A (Beurteilung der Schmerzreduktion) konnte festgestellt werden, dass sich die präoperativen allgemeinen Beschwerden in beiden Gruppen nach der Arthroskopie deutlich verbessert haben. 87,5% der TG gaben 60 Tage nach der Operation an, weniger bis gar keine Beschwerden mehr zu haben. In der KG lag dieser relative Anteil an Patienten mit Beschwerdereduktion bei 64% (Abb. 1). In beiden Gruppen konnte diese Beschwerdereduktion im Vergleich der Eingangs- zur Ausgangsuntersuchung als signifikant festgestellt werden ( $p=0,001$  für die TG und  $p=0,036$  für die KG). Der Prozentsatz an Verbesserungen der Beschwerden in der TG lag höher als in der KG.

In der KG zeigten sich gegenüber der TG höhere Anteile in der Zunahme an Beschwerden im prä- und postoperativen Vergleich (20,0% versus 8,3%). Weiterhin zeigten 16,0% der KG im Vergleich zu 4,2% der TG keine Veränderung der Schmerzsymptomatik prä- und 60 Tage postoperativ. Diese Gruppenunterschiede konnten jedoch anhand des vorgegebenen Signifikanzniveaus nicht als überzufällig klassifiziert werden ( $p=0,09$ ).

Im WOMAC Teil B (Beurteilung der Steifigkeit) lag der prozentuale Anteil an Probanden, die eine Reduktion ihrer Beschwerden angaben, in der TG mit 84,0% fast doppelt so hoch als in der KG mit 44,0% (Abb. 2). Zudem konnte festgestellt werden, dass die Gesamtverschlechterung der Beschwerden bezüglich der im Teil B abgefragten Punkte zur Steifigkeit innerhalb der KG höher liegt (32,0%) als in der TG (4,0%). Die statistische Prüfung der Gruppenmittelwertveränderungen ergab innerhalb der TG signifikante Unterschiede ( $p<0,001$ ), während die Prä-Post-Unterschiede der Gruppenmittelwerte innerhalb der KG nach dem angegebenen Niveau nicht signifikant waren ( $p=0,557$ ).

Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren für den Teil B signifikant ( $p=0,004$ ). Im Resultat konnte festgestellt werden, dass bereits 60 Tage nach Einnahme die degenerati-

ons- und operationsbedingte Steifigkeit im Gelenk durch das Hyaluronsäurepräparat beim größten Teil der Probanden gemindert bzw. gänzlich beseitigt werden konnte.

Im Vergleich beider Gruppen beim WOMAC Teil C (Beurteilung der Beschwerden bei Alltagsbewegungen) bestätigten sich die vorangegangenen Ergebnisse. Im Prä-Post-Vergleich wiesen beide Gruppen eine positive Tendenz auf. Das heißt, die Beschwerden waren postoperativ zum größten Teil rückläufig. Dabei lag der Anteil der Schmerzreduktion in der TG mit 95,8% erneut höher als in der KG mit 72,0% (Abb. 3).

Der Anteil der relativen Verschlechterung der Beschwerden beim Ausüben alltäglicher Bewegungen war in der KG mit 20,0% höher als in der Interventionsgruppe mit 4,2%. Betrachtet man die Absolutzahlen, so kann festgestellt werden, dass bis auf einen Probanden der TG alle anderen dieser Gruppe durch die Kombination von Knorpelresektion, Krankengymnastik und der Gabe des Hyaluronsäureproduktes ihren Alltag schmerzfrei bzw. zum Teil mit deutlich weniger Schmerzen gestalten konnten. In der KG mit standardisierter operativer und krankengymnastischer Versorgung bleibt gegensätzlich dazu ein höherer Anteil an Probanden (28,0%) mit unverändertem oder zum Teil sogar verschlechtertem Beschwerdebild zu verzeichnen.

In beiden Gruppen waren die nachgewiesenen Unterschiede der Gruppenmittelwerte im Prä-Post-Vergleich signifikant ( $p < 0,001$  für die TG und  $p = 0,008$  für die KG). Das heißt, bei den Probanden der Treatment- wie auch der Kontrollgruppe konnten durch die jeweiligen therapeutischen Maßnahmen reduzierte Beschwerden im Vergleich zu der präoperativen Eingangsuntersuchung festgestellt werden. Zudem konnte statistisch belegt werden, dass die Linderung der Bewegungsschmerzen innerhalb der TG signifikant höher war als in der KG ( $p = 0,012$ ).

### Ergebnisse der WOMAC-Schmerzfragebögen im Vergleich präoperativ zu Follow-up

Für den Fragenkomplex A konnte im Vergleich der Eingangs- zur Nachhaltigkeitsuntersuchung festgestellt werden, dass der Anteil der relativen Verbesserung mit 95,7% in der TG 90 Tage postoperativ weiterhin zunahm. Das heißt, nachhaltig reduzierte sich der Schmerzanteil bei den Patienten, und der Anteil an Probanden mit Schmerzverstärkung reduzierte sich auf 4,3%.

Im Gegensatz dazu nahm im Vergleich präoperativ zu Follow-up in der KG der Anteil an Probanden mit einer Verbesserung der Beschwerdesituation ab. Während noch 64,0% nach 60 Tagen eine Verbesserung ihrer allgemeinen Knieschmerzen angaben, waren es 90 Tage nach der Arthroskopie nur noch 52,0%. Gleichzeitig stieg im Vergleich zu den ersten beiden Untersuchungen der Probandenanteil mit einer Zunahme an Schmerzen von 20,0 auf 36,0% (Abb.4).

Die erzielten Veränderungen waren in der TG signifikant ( $p < 0,001$ ), während sie in der KG im Vergleich der Untersuchungsergebnisse zu den Zeitpunkten T1 und T3 nicht überzufällig waren ( $p = 0,504$ ). Ähnliche Ergebnisse wie für den WOMAC Teil A ließen sich im Vergleich präoperativ zu Follow-up auch für den Teil B nachweisen. Wie schon beim allgemeinen Schmerzverhalten erhöhte sich bei den Probanden der TG im Follow-up der Anteil mit verminderten Steifigkeitsbeschwerden gegenüber dem Prä-Post-Vergleich von 84,0% auf 91,7%, während bei den Patienten

der KG 90 Tage nach der Operation nur 52,0% angaben, eine Verbesserung der Kniegelenksbeweglichkeit zu spüren. Zudem nahm jedoch auch der Anteil an relativer Verschlechterung der Beweglichkeit in der KG zu, sodass für den Komplex B wie im Komplex A eine erhöhte Rezidivrate verzeichnet werden konnte. Somit lag der Anteil an Steifigkeitsminderung innerhalb der KG 90 Tage nach der Operation deutlich unter dem Niveau der TG (Abb. 5). Wie schon für den Prä-Post-Vergleich nachgewiesen werden konnte, waren die erzielten Veränderungen der Gruppenmittelwerte innerhalb der Treatmentgruppe auch im Vergleich präoperativ zu Follow-up signifikant ( $p < 0,001$ ), während sie innerhalb der Kontrollgruppe wiederum nicht überzufällig waren ( $p = 0,82$ ). Die Unterschiede in den Differenzen der Summenscores des WOMAC Teil B zwischen beiden Gruppen waren ebenfalls signifikant unterschiedlich ( $p < 0,001$ ). Beim WOMAC Teil C der Nachhaltigkeitsuntersuchung gaben alle Probanden der TG an, 90 Tage nach Interventionsbeginn keine bzw. geminderte Beschwerden zu haben. Zum Untersuchungszeitpunkt T2 berichtete noch ein Patient dieser Gruppe über eine Verschlechterung seiner Schmerzen. Da jedoch ein Proband der TG für den Untersuchungszeitpunkt T3 nicht mehr zur Verfügung stand, kann nicht eindeutig belegt werden, ob tatsächlich für alle Patienten dieser Gruppe eine Beschwerdeminderung zu verzeichnen war, da für den fehlenden Patienten keine Ergebnisse vorliegen. Für die KG konnten im Vergleich zum Untersuchungszeitpunkt T2 nachhaltig ebenfalls positivere Effekte erzielt werden. Bei den Patienten dieser Gruppe stieg die Anzahl der Probanden mit Beschwerdeverbesserung im Vergleich der Untersuchungszeitpunkte T2 zu T3 von 66,7% auf 72% an, wobei gleich-

zeitig auch eine geringere Anzahl an Patienten 90 Tage postoperativ über eine Verschlechterung berichtete (Abb. 6). 2 Probanden (8%) gaben an, keine merklichen Veränderungen zwischen den Untersuchungszeitpunkten durch die Interventionen erfahren zu haben. Im Unterschied zu den Ergebnissen für die WOMAC Teile A und B waren die Veränderungen der Gruppenmittelwerte für den WOMAC Teil C in beiden Gruppen nach dem angegebenen Niveau signifikant ( $p < 0,001$  für die TG und  $p = 0,012$  für die KG). Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren ebenfalls signifikant ( $p < 0,001$ ).

## Diskussion und Schlussfolgerung

Die durchgeführten Untersuchungen belegen statistisch signifikante Effekte des Hyaluronsäure-Chondroitin-Komplex-Produktes in Bezug auf reduzierte Schmerzen und Beschwerden. Das heißt, die Probanden, die das Komplexprodukt zusätzlich einnahmen, gaben signifikant häufiger an, eine Schmerzlinderung wahrgenommen zu haben, als Probanden der Kontrollgruppe. Ebenso nahm bei der Treatmentgruppe die Steifigkeit nachweisbar ab, und v.a. Funktionseinschränkungen bei Alltagsbewegungen reduzierten sich im Gegensatz zur Kontrollgruppe. Somit kann geschlossen werden, dass durch Therapiekombination aus Arthroskopie und Physiotherapie sowie der Einnahme des Hyaluronsäure-Chondroitin-Komplex-Produktes bei Patienten mittleren Alters und einer Knorpelschädigung von Grad I–II v.a. nachhaltig positivere Effekte in Bezug auf eine Schmerzlinderung erzielt werden können als bei alleiniger operativer und krankengymnastischer Versorgung. Ob die festgestellten Ergebnisse, die eine schmerzreduzierende Wirkung des

Produktes belegen, auch bei monotherapeutischer Anwendung von Knorpelschäden reproduzierbar sind, bleibt in weiteren Untersuchungen zu überprüfen. Ebenso bleibt zu klären, ob die Interventionskombination aus operativer und/oder krankengymnastischer Behandlung sowie der Supplementierung mit dem Hyaluronsäure-Chondroitin-Komplex auch bei Knorpeldegeneration im fortgeschrittenen Stadium und bei Patienten im höheren Lebensalter ebenfalls schmerzlindernd wirkt, da alters- und geschlechtsspezifische Fragestellungen anhand der vorliegenden Untersuchungsergebnisse noch nicht eindeutig beantwortet werden können. Die Beantwortung dieser Fragen ist jedoch von Bedeutung, da zu erwarten ist, dass degenerative arthrotische Veränderungen im Altersgang zunehmen [5]. Da der Arthroseprävention in der Medizin zunehmend ein größerer Stellenwert zugeschrieben wird [4], kann die Einnahme oraler Hyaluronsäure-Komplex-Produkte mit guter Bioverfügbarkeit zur Effektivierung von therapeutischen und rehabilitativen Maßnahmen beitragen.

Dr. rer. nat. Dieter Lazik



Slow Medicine Research Institute

Weinbergstr. 16  
14469 Potsdam

lazik@uni-potsdam.de

## Literatur

- [1] Bellamy N, Buchanan WW et al. 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* 1988;15(12):1833–40
- [2] Bellamy N et al. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; Issue 2. *Z Orthop Ihre Grenzgebiete* 2006;144:560–1
- [3] Bös L, Ellermann A. Arthroskopische Diagnostik und Klassifikation von Knorpelschäden. *Dt. Zeitschrift für Sportmedizin* 2003;54(6):123–125
- [4] Höher J, Enneper J. Prophylaxe der Gonarthrose. *Dt. Zeitschrift für Sportmedizin* 2003;54(6):184–7
- [5] Mohr W, Hesse I. Arthrose: Schicksal oder Krankheit. *Internist* 1998;30:633–42
- [6] Roos E, Klassbo M et al. WOMAC osteoarthritis index. Reliability, validity, and responsiveness in patients with arthroscopically assessed osteoarthritis. *Western Ontario and McMaster Universities. Scand J Rheumatol* 1999;28(4):210–5
- [7] Steinbach K et al. Arthrose und Sport. *Dt. Zeitschrift für Sportmedizin* 2001; 52(3):109–12
- [8] Stucki G, Meier D et al. Evaluation of a German version of WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) Arthritis Index. *Z Rheumatol* 1996;55(1):40–9
- [9] Stucki G, Sangha O et al. Comparison of the WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) osteoarthritis index and a self-report format of the self-administered Lequesne-Algofunctional index in patients with knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis, Cartilage* 1998;6(2):79–86