

Hyaluronsäure-Injektion bei Kniearthrose

Evidenzsynthese

Datenlage

Zur Bewertung der intraartikulären Injektion von Hyaluronsäure (IAHA) und deren Derivaten im Vergleich zu Placebo und keiner Intervention bei Kniearthrose (Gonarthrose) haben wir insgesamt 5 systematische Übersichtsarbeiten mit metaanalytischen Auswertungen, eine NICE-Leitlinie und einen Evidenz-Bericht der AHRQ identifiziert. In der vorliegenden Bewertung stützen wir uns auf die Ergebnisse der Übersichtarbeit von *Rutjes et al.* 2012, da diese unserer Ansicht nach die methodisch hochwertigste Übersicht mit Analysen zu relevanten Nutzen- und Schadensaspekten darstellt. Die relevanten Studien, die in die anderen Übersichtsarbeiten einbezogen wurden, sind eingeschlossen. Die Autoren der Übersichtsarbeit haben eine umfassende Recherche sowohl nach publizierter Literatur als auch nach unpublizierten Daten durchgeführt. Insgesamt wurden 89 kontrollierte Studien (davon 5 unpubliziert) zum Vergleich Hyaluronsäure gegen entweder Placebo (u.a. Injektion von Kochsalzlösung) oder keine Intervention eingeschlossen, die bis Ende Januar 2012 publiziert waren.

Zusätzlich fanden wir zwei aktuelle RCTs (*Strand 2012, Arden 2013*) zum Vergleich Hyaluronsäure gegen Placebo, deren Ergebnisse bei *Rutjes et al.* noch nicht berücksichtigt wurden.

Als Endpunkte wurden in den Studien maßgeblich die Veränderung des Schmerzes sowie die Veränderung der Gelenkfunktion untersucht.

Evidenz zum Nutzen:

Ohne Berücksichtigung der Studienqualität ergab die gepoolte Auswertung von insgesamt 71 Studien bei *Rutjes* eine moderate, signifikante Schmerzreduktion gegenüber der Kontrolle unter der intraartikulären Injektion von Hyaluronsäure (Effektstärke -0,37, 95%-KI [-0,46; -0,28]; Messzeitpunkt im Median 3 Monate nach der letzten Injektion). Es war jedoch eine deutliche Heterogenität zwischen den Studien abgrenzbar: Studiengröße, verblindete Endpunktauswertung und Publikationsstatus waren signifikant assoziiert mit der Effektgröße. Der asymmetrische Funnel-Plot wies dabei auf einen Publikationsbias hin. Beschränkte man die metaanalytische Auswertung auf die Studien mit verblindeter Endpunktauswertung und Populationsgröße von mehr als 100 Patienten pro Gruppe (n=18 Studien mit 5094 Patienten), war der Effekt insgesamt kleiner, aber weiterhin statistisch signifikant (Effektstärke -0,11 95%-KI [-0,18; -0,04]) bei nur geringer Heterogenität zwischen den Studien. Der Funnel-Plot für diese Gruppe der 18 „hochwertigen“ Studien wurde symmetrischer, was allerdings nicht als Beleg für die Abwesenheit von Publikationsbias gewertet werden darf. Die Auswertung der 5 unveröffentlichten Studien (1 davon gehört in den Pool der „hochwertigen“ Studien), die durch die Autoren der Übersichtsarbeit identifiziert werden konnten, zeigte keine Schmerzreduktion im Vergleich zur Kontrolle.

Bei den 18 „hochwertigen“ Studien mit verblindeter Endpunktauswertung sowie Mindestgröße eines Studienarmes von 100 Patienten, handelte es sich ausschließlich um placebokontrollierte Studien. Um zu prüfen, ob die Studienqualität selbst oder die Art der Kontrolle für den Unterschied in den Effektgrößen zwischen den „hochwertigen“ 18 Studien im Vergleich zum Rest der Studien verantwortlich war, haben wir einen Interaktionstest innerhalb der 71 weniger hochwertigen Studien bezüglich der Art der Kontrolle (Placebo oder keine Intervention) durchgeführt. Es zeigte sich kein Hinweis auf eine Interaktion (p=0,84; Effektstärke bei Placebo-Kontrolle: -0,51, 95%-KI [-0,67; -0,36], Effektstärke bei keiner Intervention: -0,54 95%-KI [-0,74; -0,34]). Darüber hinaus haben wir einen Interaktionstest hinsichtlich der Studienqualität für die placebokontrollierten Studien durchgeführt. Hier ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p<0.001). Die Interaktionstests für den Endpunkt „Funktion“ ergaben ebenfalls keine Interaktion hinsichtlich Art der Kontrolle sowie eine statistisch

signifikante Interaktion hinsichtlich Studienqualität. Wir schließen daraus zum einen, dass in Übereinstimmung mit der Literatur schlechte Studienqualität einen zugunsten der Testintervention verzerrenden Einfluss hat und unsere Aussagen auf den „besseren“ Studien fußen sollten. Zum anderen schließen wir aus der fehlenden Interaktion zwischen den Studien mit unterschiedlichen Kontrollen mit fast identischen Effektschätzern (Placebo bzw. keine Intervention), dass die Ergebnisse aus den höherwertigen, ausschließlich placebokontrollierten Studien auch auf Studien mit keiner Intervention als Kontrolle übertragbar sind.

In der zusätzlich identifizierten Primärstudie von *Strand (2012)* wurde hinsichtlich der Schmerzsymptomatik nach 13 Wochen ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der IAHA beobachtet. Bei *Arden (2013)* wurde als primärer Endpunkt die Erfolgsrate (mindestens 40%ige Schmerzreduktion im Vergleich zum Ausgangswert sowie absolute Verbesserung von mindestens 5 Punkten) bezüglich der Schmerzreduktion bewertet. Nach 6 Wochen Follow-up zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Bezüglich des Endpunktes Gelenkfunktion ergab die bei *Rutjes* durchgeführte gepoolte Auswertung von 52 Studien ohne Berücksichtigung der Studienqualität für im Median 3 Monate nach der letzten Injektion eine statistisch signifikante Verbesserung der Gelenkfunktion zu Gunsten der Hyaluronsäure. Bei Einschränkung auf die großen Studien mit verblindeter Endpunktauswertung (15 Studien, 4296 Patienten), war der Unterschied nicht mehr signifikant (Effektgröße -0,09 95%-KI[- 0,17; 0,00], ohne Anhalt für Heterogenität).

In einer der aktuellen Studien (*Arden 2013*) zeigte sich eine numerisch, aber statistisch nicht signifikant bessere Funktion in der Interventions- im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei *Strand (2012)* wurden insgesamt keine Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe hinsichtlich der Gelenkfunktion beobachtet.

Wir haben ergänzend eine Meta-Analyse der großen Studien mit verblindeter Endpunktauswertung aus der *Rutjes*-Arbeit und den beiden aktuellen Studien durchgeführt. Das Ergebnis zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung der Gelenkfunktion zugunsten der Hyaluronsäure (Effektgröße: - 0,12; 95%-KI [-0,19; -0,04], Random-Effects MA, kein Anhalt für Heterogenität).

Zusammenfassend ergeben sich aus der oben aufgeführten Evidenz statistisch signifikante Vorteile der Hyaluronsäure-Behandlung gegenüber Placebo sowie keiner Intervention sowohl in Bezug auf den Endpunkt Schmerzreduktion als auch auf den Endpunkt Gelenkfunktion. Diese sind aber sehr klein. Die Ergebnisse beziehen sich gemäß der in *Rutjes* gewählten Methodik auf den Messzeitpunkt in der jeweiligen Studie, der am nächsten an 3 Monaten nach der letzten Injektion lag.

Evidenz zum Schaden:

Intraartikuläre Injektionen sind invasive Verfahren, bei denen allgemein mögliche unerwünschte Ereignisse wie Schwellungen, allergische Reaktionen, Schmerzen, Überwärmung bis hin zu Gelenkinfektionen auftreten können. Die Häufigkeit dieser Komplikationen steht in engem Zusammenhang mit den hygienischen Maßnahmen, die während der intraartikulären Injektion getroffen werden und der Qualität der Injektion. Die Angaben zur Inzidenz einer septischen Arthritis schwanken stark, sie liegen bei 1:3000 (0,03%) – 1:162000 (0,0006%) (Bergold 2008). Auch wenn wir keine Angaben zum quantitativen Ausmaß haben, gehen wir davon aus, dass das Gesamt-Risiko mit zunehmender Anzahl der Injektionen steigt (kumulatives Risiko).

In nur 37 der insgesamt 89 bei *Rutjes* eingeschlossenen Studien (42%) werden Angaben zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) gemacht, in den übrigen Studien werden keine Angaben gemacht. Dabei traten in 14 der 37 Studien schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf: bei 3 Prozent der gesamten Patienten mit Hyaluronsäure-Injektion (92 von 3051) und bei 2 Prozent

der gesamten Patienten aus den Kontrollgruppen mit Placebo oder keiner Injektion (58 von 2545). Aus nur 8 Studien liegen konkrete Angaben zur Art und Verteilung der SUEs vor.

Die metaanalytische Berechnung der 14 Studien (12 Studien placebokontrolliert, 2 Studien keine Intervention), in denen SUEs auftraten, ergab ein signifikant höheres Risiko für SUEs nach Hyaluronsäure (RR: 1,41; $p=0,04$; kein Anhalt für Heterogenität). Selbst bei den hochwertigen, endpunktverblindeten Studien wurde nur in 8 von 18 Studien (44%) überhaupt zu SUEs berichtet. Auch bei Beschränkung auf diese Studien zeigte sich, dass SUEs nach Hyaluronsäure signifikant häufiger auftraten (1,55-fach erhöhtes Risiko; $p=0,02$; kein Anhalt für Heterogenität). In der Studie von *Strand* (2012) traten in der Gruppe mit Hyaluronsäure 8 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, in der Placebo-Gruppe wurde kein SUE berichtet. Bei *Arden* (2013) brach ein Patient in der Interventionsgruppe die Studie auf Grund eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ab, weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden nicht beobachtet.

Auch die Daten zu unerwünschten Ereignissen (UE) wurden nur in einer Minderheit der Studien überhaupt berichtet. Für den Anteil an Patienten mit mindestens einem UE z.B. war das lediglich in 25/89 (28%) der Studien (bzw. 11/18 [61%] der „hochwertigen“), für Studienabbrüche wegen UE lediglich in 23/89 (26%) der Studien (bzw. 13/18 [72%] der „hochwertigen“) und am häufigsten noch für die lokalen UE am Knie mit 31/89 (35%) der Studien (bzw. 12/18 [67%] der „hochwertigen“) der Fall.

Hinsichtlich lokaler unerwünschter Ereignisse am Knie zeigte sich bei *Rutjes*, dass diese nach Hyaluronsäure häufiger auftraten als nach Kontrollintervention. Die metaanalytische Auswertung von 12 der 18 großen Studien mit verblindeter Endpunktauswertung ergab ein signifikant erhöhtes Risiko nach Hyaluronsäure im Vergleich zu Placebo (Risiko 1,26-fach erhöht; $p=0,01$). Auffällig war ein deutlicher Unterschied zwischen den Kontrollgruppen. Im Vergleich gegen Placebo wurden in der Hyaluronsäure-Gruppe von 11% der Patienten lokale unerwünschte Ereignisse berichtet, in der Placebo-Gruppe waren es 9%. Im Vergleich zu keiner Intervention war der Unterschied zwischen Hyaluronsäure und Kontrolle deutlich größer (19% vs. 1%). Weitere statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten der Hyaluronsäure ergaben sich für die Studienabbrüche wegen UE (im Gesamtstudienpool, nicht im Pool der „hochwertigen“ Studien [$p=0,08$]). Numerisch traten jedoch für alle berichteten UE-Endpunkte (u.a. erwärmtes, geschwollenes und schmerzhaftes Knie („Flare-up“)) mehr Ereignisse in der Interventionsgruppe auf.

In der Studie von *Strand* (2012) wurden in der Gruppe mit Hyaluronsäure geringfügig mehr unerwünschte Ereignisse beobachtet, die innerhalb von 24 Stunden nach Intervention auftraten, als in der Placebo-Gruppe (14% vs. 12%). In *Arden* (2013) wurden in beiden Gruppen in etwa gleich viele Patienten mit einem UE berichtet (41% vs. 40%).

An Hand der zur Verfügung stehenden Daten sehen wir Belege sowohl für mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als auch für vermehrt lokale unerwünschte Ereignisse, die nach Hyaluronsäure-Injektionen auftreten. Aufgrund der extrem mangelhaften Datenlage zu unerwünschten Ereignissen mit einem erheblichen Anteil von mehr als 50% der Studien, in denen keinerlei Aussagen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen gemacht werden, ist nicht ausgeschlossen, dass das Schadenspotenzial einer intraartikulären Injektion von Hyaluronsäure auch aufgrund der Natur dieser Intervention erheblich höher ist als hier berichtet.

Fazit:

Wir bewerten die intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure bei Gonarthrose im Vergleich gegen Placebo und keine Intervention mit „tendenziell negativ“.

Sowohl bezogen auf die Schmerzverbesserung als auch auf die Gelenkfunktion sehen wir zwar statistisch signifikante Vorteile der Hyaluronsäure-Behandlung. Diese sind aber sehr klein. Gleichzeitig sind nach einer Hyaluronsäure-Injektion häufiger lokale unerwünschte Ereignisse zu erwarten, und es

IGeL-Monitor

liegen Belege für ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse vor. Zu beachten ist darüber hinaus, dass das Risiko einer Gelenkinfektion bei intraartikulären Injektionen aufgrund der Natur der Intervention nicht ausgeschlossen werden und gerade im Vergleich zur Nicht-Intervention bedeutend höher sein kann als hier berichtet, was aufgrund des extrem unvollständigen Berichtens unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aber nicht valide beurteilt werden kann.