

Wirksamkeit und Sicherheit intraartikulärer Osteoarthrosebehandlung mit Autologem Orthokin® Conditioniertem Serum (Orthokin® ACS) im Vergleich zu Hyaluronsäure und Placebo

Eine kontrollierte, prospektive, randomisierte, doppelblinde Multicenter-Studie im Parallelgruppendesign.

¹Moser C, ²Baltzer AWA, ³Jansen SA, ⁴Ohmann C, ¹Krauspe R.

¹Orthopädische Klinik und Poliklinik der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Moorenstraße 5, ²Zentrum für Molekulare Orthopädie, Königsallee 53-55, Düsseldorf, ³Gemeinschaftspraxis Dr. Beckmann/ Jansen, Talstrasse 4, Mettmann, ⁴Koordinierungsstelle für Klinische Studien (KKS) der HHU, Düsseldorf.

Einleitung: Die Schlüsselrolle der katabolen Zytokine wie IL-1 und TNF- α bei der Entstehung und Unterhaltung der Osteoarthrose wird durch neuere Studienergebnisse weiter belegt. In Abwesenheit von zuverlässigen, reproduzierbaren, langfristig wirksamen und nebenwirkungsarmen Therapiealternativen stellt die Blockade dieser katabolen Zytokine durch autolog produzierte Antagonisten einen erfolg versprechenden und logischen Ansatz zur Arthrosetherapie dar. Über 200 Orthopäden setzen das Verfahren bereits seit mehreren Jahren zur Arthrosetherapie ein. Dies ist die erste kontrollierte Studie zu Wirksamkeit und Sicherheit dieses molekular-orthopädischen Therapiekonzeptes.

Fragestellung: Ziel der vorliegenden Studie war die vergleichende Beurteilung der Effektivität und Sicherheit standardisierter intraartikulärer Injektionsbehandlungen mit 1. Autologem Orthokin® Conditioniertem Serum (Orthokin® ACS entwickelt von Orthogen, Düsseldorf), 2. Hyaluronsäure (Hya-Ject®, Chemedica, München) und 3. Placebo (physiologische Kochsalzlösung).

Methodik: Insgesamt 399 Patienten wurden in dieser placebo-kontrollierten, prospektiven, randomisierten, doppelblinden Multicenter-Studie mit radiologisch verifizierten, chronischen Gonarthrose induzierten Kniegelenkschmerzen über 6 Monate untersucht. Der WOMAC-Score (Western Ontario and MacMasters Universities Osteoarthritis Index), die Visuelle Analogskala (VAS) sowie die Patientenzufriedenheit (Global Patient Assessment) wurden nach 7, 13 sowie 26 Wochen nach Injektionstherapie erhoben. Begleitmedikation und Begleittherapien waren während der gesamten Studie verboten.

Externe Qualitätskontrollen und statistische Auswertung wurden nach GCP-Standard (Good Clinical Practice) durch die Koordinierungsstelle für Klinische Studien der Heine Universität in Düsseldorf durchgeführt. Die statistische Auswertung fand nach dem Intention-to-treat-Prinzip (ITT) als allgemeines lineares Modell statt.

Die Häufigkeit und die Schwere des Auftretens unerwünschter Begleitreaktionen wurden als Sicherheitsparameter verwendet.

Herstellung: Meijer et al. haben die Herstellung autologen Serums durch physiko-chemische Induktion beschrieben (Abb. 1). Nach Inkubation in speziellen Orthokin®-Blutabnahmeröhrchen kommt es zur Vervielfachung des Gehalts an Anti-Katabolen Zytokinen, wie z.B. IL-1-Ra, IL-4 oder IL-10. Katabole Zytokine wie IL-1 β oder TNF- α werden durch diesen Prozeß nicht erzeugt.

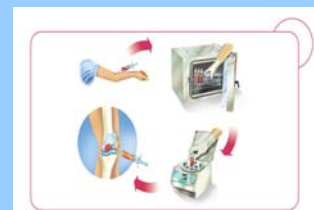
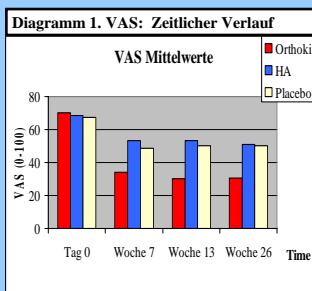
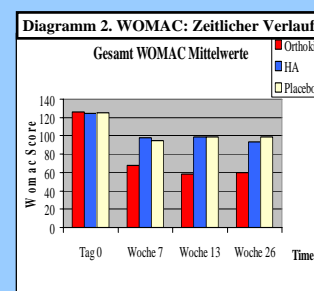


Abbildung 1. Orthokin®-Herstellung
Quelle: Orthogen, Düsseldorf



Signifikanzniveau: $p < 0,001$ = hochsignifikant: Orthokin® vs. HA und vs. Placebo bei Woche 7, Woche 13 und Woche 26.
Hyaluronsäure vs. Placebo: zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant



Signifikanzniveau: $p < 0,001$ = hochsignifikant: Orthokin® vs. HA und vs. Placebo bei Woche 7, Woche 13 und Woche 26.
Hyaluronsäure vs. Placebo: zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant

Ergebnisse: Die intraartikulären Injektionsbehandlungen mit Autologem Orthokin® Conditioniertem Serum (Orthokin® ACS), Hyaluronsäure oder Placebo führten zu signifikanter Verbesserung der Beschwerdesymptomatik im Verlauf des gesamten Untersuchungszeitraumes in allen drei Gruppen verglichen mit den Ausgangswerten.

Die Gruppe der Orthokin® ACS Patienten zeigten jedoch in Woche 7, 13 und 26 statistisch hochsignifikant die größte Reduktion in allen erhobenen Scores für Gelenkschmerz, Steifigkeit und Funktion (WOMAC, VAS) verglichen mit Hyaluronsäure und Placebo ($p < 0,001$) (Diagramme 1 und 2).

Die Behandlung von Arthrosepateuten mit Orthokin® ACS führt zu einer doppelt so starken Absenkung der Schmerzscores (VAS) wie die Standardtherapie (Hyaluronsäure) oder die Placebobehandlung (Diagramm 1). Bei bis zu 71% der Patienten reduzierten sich die Schmerzen um mindestens die Hälfte nach intraartikulärer Injektionstherapie (Tabelle 1).

GPA: Zudem benoteten die Patienten ihre Therapie: Als sehr gut bis befriedigend bewerteten bis zu 75% der Orthokin® -Patienten ihre Therapie (Tabelle 2).

Im Gegensatz dazu zeigte sich zu keinem Zeitpunkt der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich der Hyaluronsäuregruppe mit der Placebogruppe (Diagr. 1-2, Tab.1-2). Diese Ergebnisse sind konform mit kürzlich veröffentlichten Meta-Analysen über die Wirksamkeit von Hyaluronsäure.

Schwere unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit der Injektionstherapie traten während der gesamten Studie nicht auf. Lokale Begleitreaktionen traten in der Orthokin® ACS Gruppe und in der Placebogruppe gleich häufig auf ($p=0,789$). Statistisch signifikant häufiger traten UAW's in der Hyaluronsäuregruppe ($p=0011$) auf (Daten nicht gezeigt).

Tabelle 1. VAS-Score: Verbesserungen > 50 % vom Ausgangswert

| | | Woche 7 | Woche 13 | Woche 26 |
|----------|-----|-------------|-------------|-------------|
| | N | Anzahl Pat. | Anzahl Pat. | Anzahl Pat. |
| Orthokin | 143 | 90 (63%) | 102 (71%) | 95 (66%) |
| HA | 138 | 30 (22%) | 30 (22%) | 40 (29%) |
| Placebo | 118 | 32 (27%) | 27 (23%) | 35 (30%) |

Tabelle 2. GPA: Bewertung der Therapiewirkung mit Noten von Sehr gut bis befriedigend (Patientenzufriedenheit)

| | | Woche 7 | Woche 13 | Woche 26 |
|----------|-----|-------------|-------------|-------------|
| | N | Anzahl Pat. | Anzahl Pat. | Anzahl Pat. |
| Orthokin | 143 | 102 (71%) | 107 (75%) | 97 (68%) |
| HA | 138 | 55 (40%) | 53 (38%) | 53 (38%) |
| Placebo | 118 | 44 (37%) | 39 (33%) | 46 (39%) |

Zusammenfassung: Autologes Orthokin® Conditioniertes Serum, mit dem erhöhten Gehalt an IL-1Ra, zeigt in der Behandlung von Arthrosepateuten sehr hohe Ansprechraten (bis zu 71%) und große Patientenzufriedenheit (bis zu 75%). Wie durch die autologe Herkunft des angereicherten Serums zu vermuten ist, sind Nebenwirkungen und unerwünschte Begleitreaktionen nicht häufiger als bei Placeboinjektionen. Orthokin® ACS rechtfertigt damit den klinischen Einsatz als Erfolg versprechende Alternative in der konservativen Behandlung der Osteoarthrose. Weitere klinische Studien werden folgen, um Langzeitwirkungen und struktur-modifizierende Eigenschaften zu untersuchen.

Literatur: Meijer, H., et al., The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. Inflamm Res, 2003, 52(10): p. 404-7. Goldring, M.B., The role of the chondrocyte in osteoarthritis. Arthritis Rheum, 2000, 43(9): p. 1916-26. Goldring, M.B., Osteoarthritis and cartilage: the role of cytokines. Curr Rheumatol Rep, 2000, 2(6): p. 459-65. Caron, J.P., et al., Chondroprotective effect of intraarticular injections of interleukin-1 receptor antagonist in experimental osteoarthritis. Suppression of collagenase-1 expression. Arthritis Rheum, 1996, 39(9): p. 1535-44. Bellamy, N., et al., Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antihumeral drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. J Rheumatol, 1988, 15(12): p. 1833-40. Arrich, J., et al., Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. Jama, 2003, 290(23): p. 3115-21. Baltzer, AWA et al. Intraartikuläre Therapie der Gonarthrose mit autologem Interleukin 1 Rezeptorantagonisten (IL-1Ra). Deut. Zeitschrift für Sportmedizin, 2003, 54(6):209-11.