

## Intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure

### Auf einen Blick:

Als Arthrose (Arthrosis deformans) werden verschleißbedingte Erkrankungen von Gelenken bezeichnet. Die Arthrose gehört zu den „großen Volkskrankheiten“. Besonders häufig betroffen sind neben den Fingermittel- und -endgelenken die Knie-, Hüft-, Sprung- und Schultergelenke.

Hyaluronsäure ist ein natürlich vorkommender Bestandteil der Gelenkflüssigkeit (Synovia) und dient als Schmiermittel der Gelenke. Seit mehr als 20 Jahren wird industriell hergestellte Hyaluronsäure zur Behandlung der Arthrose eingesetzt.

Bei der intraartikulären Injektionsbehandlung mit Hyaluronsäure wird das Gelenk direkt punktiert und Hyaluronsäure hineingespritzt. Diese Behandlung ist weit verbreitet und wird sehr häufig bei Patienten mit Arthrose eingesetzt. Vor allem Orthopäden, aber auch Allgemeinmediziner oder (seltener) Internisten bieten diese intraartikulären Injektionen als Individuelle Gesundheits-Leistungen (IGeL) an.

Grundsätzlich kann eine solche Behandlung bei jedem arthrotischen Gelenk eingesetzt werden. Das am häufigsten von Arthrose betroffene Kniegelenk eignet sich technisch (Größe, einfacher Zugangsweg) besonders gut für Gelenkpunktionen. Wissenschaftliche Untersuchungen liegen daher vor allem für die Injektion von Hyaluronsäure in das Kniegelenk vor.

Zusammenfassend kann nach der gegenwärtigen Datenlage davon ausgegangen werden, dass die intraartikuläre Injektionsbehandlung mit Hyaluronsäure bei Patienten mit Arthrose Schmerzen lindern und die Beweglichkeit verbessern kann. Das Ausmaß dieser Verbesserungen scheint insgesamt eher gering zu sein. Patienten mit leichter bis mittelschwerer Arthrose profitieren möglicherweise mehr als solche mit schweren, fortgeschrittenen degenerativen Veränderungen.

Die intraartikuläre Injektionsbehandlung mit Hyaluronsäurepräparaten ist keine Regelleistung der Gesetzlichen Krankenkassen (GKV). Die Kosten für die Behandlung müssen also von den Versicherten selbst übernommen werden. Viele Orthopäden oder Allgemeinmediziner bieten diese Leistung daher als Individuelle Gesundheits-Leistungen (IGeL) an. Wie bei allen anderen Leistungen gibt es auch bei IGeL Gebührensätze, die als Richtwert gelten. Dabei liegen die Kosten abhängig vom angewendeten Präparat in der Größenordnung zwischen 40 und 80 Euro pro Injektion, bei einer Behandlungsserie von drei bis fünf Injektionen entstehen für den Patienten entsprechend Kosten zwischen 120 und 400 Euro.

### Das sollten Sie wissen:

- Durch die Injektion von Hyaluronsäure in degenerativ veränderte Gelenke lässt sich bei vielen Arthrose-Patienten eine Verbesserung ihrer Beschwerden wie Schmerz und verminderte Beweglichkeit erreichen.
- Die positiven Effekte dieser Behandlung sind im Mittel gering bis mäßig ausgeprägt und halten teils wenige Wochen, teils bis zu einem Jahr an.
- Im Einzelfall kann weder ein Erfolg der Behandlung noch dessen Dauer vorhergesagt werden.
- Das Risiko schwerwiegender Komplikationen (z.B. Gelenkinfektionen) ist sehr gering, leichte Komplikationen wie Schmerzen an der Einstichstelle oder Blutungen kommen in einer Häufigkeit von etwa acht Prozent vor.
- Es gibt hochmolekulare und niedermolekulare Hyaluronsäurepräparate von verschiedenen Anbietern auf dem Markt. Eine Überlegenheit bestimmter Präparate gegenüber anderen konnte bisher nicht ausreichend belegt werden.

### **Fazit:**

Die intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure (sogenannte Viscosupplementation) kann positive Effekte auf die Beschwerdeintensität und die Gelenkfunktion bei Patienten mit Kniegelenksarthrose erzielen. Der Effekt dieser Behandlung ist unterschiedlich stark ausgeprägt und hält unterschiedlich lange an. Bei leichter bis mittelschwerer Arthrose scheint ein Therapieversuch (i.d.R. drei bis fünf Injektionen) gerechtfertigt bei anschließender kritischer Einschätzung des individuellen Nutzens. Die intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäurepräparaten ist Bestandteil der Empfehlungen entsprechender deutscher Fachgesellschaften <sup>1</sup>. Eine wiederholte Injektionsserie nach entsprechendem Therapieintervall bei gutem Erfolg einer ersten Behandlung ist grundsätzlich möglich. Die Evidenzlage bezüglich einer Kosten-Effektivitäts-Analyse dieser Behandlung ist derzeit nicht ausreichend, um valide Aussagen zu treffen.

Das Risiko der Therapie ist in den Händen eines mit der Durchführung von Gelenkpunktionen vertrauten Arztes unter streng aseptischer Durchführung als gering einzustufen. Die schwerwiegendste Komplikation (septische Arthritis) tritt mit einer Häufigkeit von einer Komplikation auf 3.000 bis 126.000 Punktionen auf. Ob die Komplikationsrate bei weniger in der Punktionstechnik erfahrenen Ärzten bzw. bei weniger genauer Beachtung steriler Bedingungen höher ist, ist nicht bekannt.

Ein Einfluss auf die strukturellen Veränderungen des Gelenkes im Sinne einer Umkehr des degenerativen knöchernen Prozesses kann durch die Injektion von Hyaluronsäure in das Gelenk nicht erreicht werden, insofern handelt es sich um eine (vorwiegend) symptomatische und nicht um eine ursächliche Therapie.

Die intraartikuläre Injektion ist dabei nur ein Bestandteil verschiedener Maßnahmen zur Behandlung der Arthrose und muss mit medikamentösen und physiotherapeutischen Ansätzen kombiniert werden. Bei schwerer Arthrose mit fortgeschrittenen Gelenkveränderungen ist der künstliche Ersatz des Gelenkes zu erwägen.

### **Einleitung:**

Als Arthrose (*Arthrosis deformans*) wird die degenerative Erkrankung von Gelenken bezeichnet, die vorwiegend bei einem Missverhältnis zwischen Beanspruchung und Beschaffenheit bzw. Leistungsfähigkeit der einzelnen Gelenkanteile und -gewebe entsteht. Dabei kommt es zur Erosion (Gewebeschaden, Zerstörung) des Gelenkknorpels sowie der Mobilisation von Knorpelpartikeln durch Druck und Reibung bei Gelenkbewegungen und dadurch zu einer Synovialitis (Entzündung der Gelenkinnenhaut) <sup>2</sup>.

Das Knie ist eines der am häufigsten von degenerativen Veränderungen betroffenen Gelenke <sup>3</sup>. Die radiologische Arthroseprävalenz des Knies beträgt 13 Prozent bei 40- bis 50-jährigen Frauen und steigt bei den über 80-Jährigen auf 55 Prozent an, wobei Frauen insgesamt häufiger betroffen sind als Männer <sup>4</sup>.

Die überwiegenden Untersuchungen zur Wirksamkeit von Hyaluronsäure-Injektionen wurden bei Patienten mit Kniegelenksarthrose durchgeführt. Daten über die Wirksamkeit an der Hüfte, der Schulter oder kleinen Gelenken sind nur sehr spärlich. Hier sind die Punktionstechniken auch schwieriger und daher mit einem höheren Risiko verbunden. Die vorliegende Analyse bezieht sich daher auf die Wirksamkeit von Hyaluronsäure-Injektionen in das Kniegelenk. Grundsätzlich kann zunächst von der Annahme ausgegangen werden, dass die Wirksamkeit – falls vorhanden – unabhängig vom Gelenk gegeben sein sollte.

Die Behandlungsmöglichkeiten der Kniegelenksarthrose sind zahlreich. Grundsätzlich können operative, konservative und medikamentöse Behandlungsmaßnahmen unterschieden werden. In Fällen fortgeschrittener Arthrosen an großen Gelenken wie Knie- und Hüftgelenk mit Funktionseinbußen sind operative Maßnahmen (Endoprothesen, achsenkorrigierende Maßnahmen) indiziert <sup>5</sup>. Bei der medikamentösen Therapie stehen die Schmerzlinderung (Analgesie) und die Reduktion des entzündlichen bzw. periartikulären Reizzustandes im Vordergrund. Jedoch gibt es gegenwärtig kein Medikament, das die Arthrose zu heilen vermag. Arthrosemodifizierende Substanzen (*disease modifying osteoarthritis drug*), welche Knorpeldefekte beim Menschen verhindern, verlangsamen oder gar rückgängig machen sollen, werden gegenwärtig entwickelt; für die Effektivität solcher Medikamente liegen bisher jedoch keine validen Daten vor <sup>6, 7</sup>.

Daher sind nach wie vor die orale (oder rectale) Applikation schmerzlindernder Medikamente (NSAIDs, in schweren Fällen Glucocorticoide) verbreitet, die arthrotische Schmerzen lindern können <sup>8, 9</sup>.

Neben diesen Standardpräparaten steht die Gruppe der „*slow acting drugs in osteoarthritis*“ (SADOA) zur Verfügung. Auf Vorschlag der „*Osteoarthritis Research Society*“ (OARS) werden hier Medikamente mit verzögertem Wirkungseintritt zusammengefasst <sup>10, 11</sup>. Zu dieser Gruppe zählen unter anderem auch intraartikulär zu applizierende Hyaluronsäurepräparate.

Hyaluronsäure (ein Glykosaminoglykan) ist Hauptbestandteil der Synovia (Gelenkflüssigkeit) und wird in Knorpelzellen (Chondrozyten) und in Zellen der Gelenkhaut (Synoviozyten) gebildet <sup>12</sup>. Die Hyaluronsäure verleiht der Gelenkflüssigkeit ihre Viskoelastizität <sup>13, 14, 15, 16</sup>. Dadurch wirkt sie wie ein Schmiermittel im Gelenk.

Wie Untersuchungen an Hyaluronsäure-Lösungen zeigen, sind diese Eigenschaften von der Scherkraft abhängig. Zu beobachten ist ein Anstieg der Elastizität bei hohen Scherkräften, wie sie bei mechanischen Belastungen (z.B. Sport) auftreten. Dieser Effekt hat eine optimale Stoßdämpfung im Gelenk zur Folge. Beim Einwirken niedriger Scherkräfte auf das Gelenk (z.B. in Ruhe) steigt die Viskosität an und führt zu einer Erhöhung der Lubrikation, d.h. die Benetzung der Gelenkknorpel mit Synovialflüssigkeit wird optimiert, die Gelenkflächen gleiten reibungsarm übereinander <sup>17, 18, 19</sup>. Daneben gibt es Belege für antientzündliche <sup>20, 21</sup> und schmerzmindernde <sup>22, 23, 24, 25</sup> Wirkungen der Hyaluronsäure.

Bei entzündlichen Prozessen infolge eines Traumas oder einer Arthrose sinkt die Konzentration der Hyaluronsäure in der Synovialflüssigkeit. Die Folgen sind eine verminderte Schutzfunktion sowie degenerative Veränderungen des Gelenks bei anhaltender Störung des Gelenkstoffwechsels. In-vitro-Untersuchungen und tierexperimentelle Studien belegen die Wirkungen endogener Hyaluronsäure im Gelenk sowie die Bedeutung eines gestörten Hyaluronsäure-Stoffwechsels für die Entstehung und Entwicklung einer Arthrose <sup>26, 27</sup>.

### Effekte intraartikulärer Injektionen von Hyaluronsäure

1993 entwickelten Balasz et al.<sup>28</sup> das Konzept der sogenannten Viscosupplementation<sup>29, 30</sup>. Die Erkenntnisse zum Gelenkknorpelstoffwechsel legten einen günstigen Einfluss exogen zugeführter Hyaluronsäure auf drei Ebenen nahe:

1. Eine durch exogen zugeführte Hyaluronsäure verbesserte Viskoelastizität schützt die Kollagen-Proteoglykan-Matrix, Chondrozyten und Schmerzrezeptoren<sup>31, 32, 33, 34</sup>.
2. Hierdurch kommt ein verbesserter transsynovialer Fluss von Stoffwechselprodukten zu den Zellen und von Abbauprodukten aus dem Gelenk zustande<sup>35</sup>.
3. Durch die applizierte Hyaluronsäure ergibt sich ein verbessertes Milieu für die Zellen und das sensorische System<sup>36, 37</sup>.

Positive Effekte exogen applizierter Hyaluronsäure wurden in den letzten Jahren in verschiedenen randomisierten, teils placebo-kontrollierten Studien bestätigt<sup>38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55</sup>. Diese Studien zeigen Verbesserungen im Bereich der subjektiven Schmerzen, der Funktion des betroffenen Gelenks und der globalen Patienteneinschätzung bzw. der Lebensqualität. Raynauld et al.<sup>56</sup> fanden eine hochsignifikante ( $p < 0.0001$ ) Schmerzreduktion um 25 Prozent bei den mit intraartikulärer Hyaluronsäure behandelten Patienten gegenüber der Kontrollgruppe (NSAID-Applikation). Bellamy et al.<sup>57</sup> bestätigten dieses Ergebnis im vergangenen Jahr (Schmerzreduktion um 28 Prozent,  $p < 0.0001$ ).

Zu beachten ist, dass unterschiedliche Studiendesigns, mit unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten bzw. Nachbeobachtungszeiten sowie der Anwendung verschiedener Hyaluronsäurepräparate eine Vergleichbarkeit der Studien erschweren. Ein grundsätzliches Problem ist, dass viele Studien von der Industrie finanziell und/oder materiell unterstützt wurden. Mögliche systematische Fehlerquellen (z.B. publication bias) sind daher bei diesen Studien nicht sicher auszuschließen.

Zur intraartikulären Anwendung von Hyaluronsäure liegen vier Meta-Analysen (Lo et al.<sup>58</sup>, Arrich et al.<sup>59</sup>, Modaval et al.<sup>60</sup>, Wang et al.<sup>61</sup>) sowie ein Cochrane Review<sup>62</sup> vor. Im Cochrane Review wurden 76 Studien unterschiedlicher Qualität und Designs eingeschlossen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die gepoolte Analyse der Effekte einer Viscosupplementation mit Hyaluronsäure gegenüber Placebo die Effektivität dieser Behandlungsmethode unterstützt. Auch gegenüber einer Behandlung mit NSAID war die Viscosupplementation überlegen. Die positiven Effekte der intraartikulären Injektion von Hyaluronsäure überdauern die intraarterielle Kortikosteroid-Injektionen. Positive Effekte der Injektionen mit Hyaluronsäure ließen sich vor allem fünf bis 13 Wochen nach der Injektion nachweisen. Eine Beurteilung der Effektivität verschiedener Hyaluronsäure-Produkte halten die Autoren aufgrund der gegenwärtigen Datenlage nicht für möglich.

Auch Modawal et al.<sup>63</sup> fanden in ihrer Meta-Analyse (Einschluss von 11 Studien) einen moderaten, aber signifikanten Effekt intraartikulärer Viscosupplementation bzgl. der Schmerzausprägung nach fünf bis sieben Wochen sowie nach acht bis zehn Wochen, nicht aber nach 15 bis 22 Wochen.

Lo et al.<sup>64</sup> kommen in ihrer Meta-Analyse zu dem Schluss, dass die Effekte intraartikulärer Injektionen von Hyaluronsäurepräparaten nur klein, obschon signifikant, sind. In diese Meta-Analyse wurden 22 randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen, die gepoolte Effektgröße bezüglich der Schmerzreduktion betrug lediglich 0.32 (95% CI 0.17-0.47,  $p < 0.001$ ).

Arrich et al.<sup>65</sup> konnten keinen eindeutigen positiven Effekt der intraartikulären Hyaluronsäure feststellen. Bei Einschluss von ebenfalls 22 randomisierten kontrollierten Studien fanden sich 2-6 Wochen, 10-16 Wochen und 22-30 Wochen nach Hyaluronsäure-Injektionen auf der visuellen Analog-Skala (100mm) lediglich Reduktionen von -3.8mm (95% CI, -9.1mm - 1.4mm), -4.3mm (95% CI, -7.6mm - 0.9mm) und -7.1mm (95% CI, -11.8mm - 2.4mm). Der zu erwartende klinische nutzenbringende Effekt wurde bei -15.0mm angenommen. Die Autoren fanden eine leichte Zunahme von unerwünschten Wirkungen bei den behandelten gegenüber den nicht-behandelten Patienten (RR 1,08, 95% CI 1,01-1,15).

Wang et al.<sup>66</sup> hingegen bestätigten den therapeutischen Effekt und die Sicherheit intraartikulärer Injektionen von Hyaluronsäure zur Behandlung der Kniegelenksarthrose. Bei Einschluss von 20 randomisierten, kontrollierten Studien fanden sich signifikante Verbesserungen für Schmerz und funktionelle Ergebnisse bei wenigen unerwünschten Wirkungen. Die Autoren stellten erhebliche Unterschiede in den Ergebnissen verschiedener Studien bzgl. der Effektivität fest, wobei die positiven Effekte größer waren in Studien von schlechterer methodischer Qualität. Die Subgruppenanalyse zeigte, dass Patienten älter als 65 Jahre und diejenigen mit den fortgeschrittensten radiologischen Veränderungen am wenigsten von den intraartikulären Injektionen profitierten. Die Autoren fordern weitere randomisierte kontrollierte Studien, um die Effekte verschiedener Präparate vergleichen zu können.

Nach derzeitiger Datenlage gibt es keine Evidenz dafür, dass die Applikation von Hyaluronsäure den degenerativen Prozesse am betroffenen Gelenk umkehren kann<sup>67</sup>. Denkbar, aber nicht belegt ist lediglich eine Verlangsamung der degenerativen Prozesse durch die Verbesserung der mechanischen Komponenten im Kniegelenk (Gelenkschmiere, Gleitverhalten).

Noch nicht ausreichend belegt und daher im Detail unklar ist der präparatüberdauernde Effekt einer Behandlung mit Hyaluronsäure, der einen Teil der Überlegenheit der Methode gegenüber anderen Verfahren mit schnellerem Wirkungsverlust ausmachen könnte. Der überwiegende Teil der applizierten Hyaluronsäure wird schon innerhalb weniger Stunden bis Tage verstoffwechselt, trotzdem ist regelmäßig ein wesentlich länger anhaltender Therapieerfolg zu beobachten<sup>68</sup>. Diskutiert wird gegenwärtig eine Stimulation der Produktion endogener Hyaluronsäure nach exogener Substitution.

In manchen Studien ist eine Korrelation zwischen der Dauer subjektiver Beschwerderemission und den von den Herstellern empfohlenen Intervallen (im Schnitt ca. 12 Monate) zwischen etwaigen Therapiewiederholungen feststellbar<sup>69, 70, 71</sup>. Diese Ergebnisse sind jedoch skeptisch zu bewerten. Daten über die Dauer der Beschwerderemission nach intraartikulärer Injektion von Hyaluronsäurepräparaten sind sehr inhomogen und reichen von 2 Wochen<sup>72, 73</sup> bis zu 30 Wochen<sup>74, 75</sup>. Weitere Untersuchungen bezüglich der Effektdauer von Hyaluronsäure sind notwendig, um eine gesicherte Aussage treffen zu können.

Die Kombination intraartikulärer Injektionen von Hyaluronsäure mit konservativen Maßnahmen (Physiotherapie) kann möglicherweise die Ergebnisse verbessern. So haben Auerbach et al. in einer randomisierten prospektiven Studie festgestellt, dass diese Kombination geeignet ist, arthrosebedingte Beschwerden des Kniegelenks über ein Jahr signifikant zu bessern ( $p < 0.021$ )<sup>76</sup>. Eine weitere Studie zeigt, dass der Wirkungseintritt von Hyaluronsäure beschleunigt, die Wirkung verbessert und die Wirkdauer erhöht werden, wenn begleitende physikalische Maßnahmen die Stoffwechselsituation im Gelenk und die Gelenkfunktion verbessern helfen<sup>77</sup>.

Die Diskussion, ob niedermolekulare oder hochmolekulare Hyaluronsäure für die Besserung der Beschwerdesymptomatik geeigneter sind, ist andauernd. Eine abschließende Bewertung ist mangels ausreichender bzw. widersprüchlicher Daten nicht möglich. Román et al.<sup>78</sup> haben zwar eine Überlegenheit der hochmolekularen Präparate festgestellt, dieses Ergebnis konnte jedoch in anderen Studien nicht bestätigt werden<sup>79, 80, 81</sup>.

Valide Aussagen über die Kosten-Nutzen-Effektivität von Hyaluronsäure bei Gonarthrose können aufgrund der bescheidenen Datenlage gegenwärtig nicht getroffen werden. Lediglich eine nordamerikanische Studie beschäftigt sich mit den ökonomischen Aspekten der Therapie<sup>82</sup>. Hier wurde ein günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis errechnet.

### **Nebeneffekte und Kontraindikationen**

Eine schwerwiegende Komplikation intraartikulärer Injektionen ist die septische Arthritis. Die Häufigkeit nach Injektionen in das Kniegelenk ist jedoch sehr gering. Die Inzidenz variiert zwischen 1:3.000 (0.03 Prozent) und 1:162.000 (0.0006 Prozent)<sup>83, 84, 85, 86</sup>. Die Häufigkeit

dieser Komplikation steht in engem Zusammenhang mit den hygienischen Maßnahmen, die während der intraartikulären Injektion getroffen werden<sup>87</sup>. Valide Daten bezüglich der professionsspezifischen Inzidenzrate (Hausarzt vs. Orthopäde) sind nicht vorhanden.

Die Häufigkeit leichter unerwünschter Nebeneffekte wie zum Beispiel transiente Schmerzen an der Injektionsstelle oder Juckreiz sind dagegen weitaus höher einzuschätzen (bis zu 8 Prozent<sup>88</sup>).

Extraktive Hyaluronsäure wird aus Hahnenkämmen gewonnen. Da nicht gewährleistet werden kann, dass keine Eiweißbestandteile in so gewonnener Hyaluronsäure enthalten sind, stellt eine bekannte Vogeleiweißallergie eine absolute Kontraindikation zur intraartikulären Injektion des Präparates dar<sup>89, 90, 91</sup>.

Weitere zu beachtende Kontraindikationen sind<sup>92, 93</sup>:

- a. Manifeste bakterielle Kontamination am Kniegelenk bzw. der weiteren Umgebung der Injektionsstelle
- b. Marcumarisierung
- c. Fehlende Akzeptanz des Patienten bei Spritzenphobie

### **Zusammenfassung**

Nach der derzeitigen Datenlage kann davon ausgegangen werden, dass sich durch intraartikuläre Injektionen von Hyaluronsäure (sogenannte Viscosupplementation) positive Effekte auf die Beschwerdeintensität und die Beweglichkeit bei Patienten mit Kniegelenksarthrose erzielen lassen. Der Effekt dieser Behandlung ist unterschiedlich stark ausgeprägt, scheint aber im Mittel eher gering zu sein. Wie lange die positiven Effekte anhalten, bzw. nach welcher Zeit eine erneute Injektionsbehandlung sinnvoll ist, kann gegenwärtig nicht abschließend beurteilt werden. Die Kombination konservativer Maßnahmen (Physiotherapie) mit der Hyaluronsäurebehandlung scheint die Wirkungen zu verbessern.

Eine Umkehr des degenerativen knöchernen Prozesses kann durch die Viscosupplementation nicht erreicht werden.

Das Risiko schwerwiegender Nebeneffekte (septische Arthritis) ist bei sachgerechter intraartikulärer Injektion sehr niedrig (zwischen 1:3.000 und 1:126.000 in Abhängigkeit der getroffenen hygienischen Maßnahmen). Leichte Nebeneffekte (z.B. Schmerzen an Injektionsstelle) sind häufiger (bis zu 8%).

Es gibt Evidenz dafür, dass bei fortgeschrittener Arthrose mit ausgeprägten Funktionseinbußen die intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure weniger effektiv ist. Hier sind operative Maßnahmen Mittel der Wahl<sup>94</sup>. Aufgrund des oben dargestellten günstigen Verhältnisses zwischen Risiko und Effektivität ist die intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäurepräparaten Bestandteil der Empfehlungen entsprechender Fachgesellschaften<sup>95</sup>. Die eindeutige Überlegenheit der Effektivität von intraartikulär applizierter Hyaluronsäure bei mittelgradiger Gonarthrose gegenüber anderen Therapiemöglichkeiten kann jedoch zurzeit aufgrund der heterogenen Ergebnisse vieler Studien nicht belegt werden<sup>96, 97</sup>.

Die Evidenzlage bezüglich einer Kosten-Effektivitäts-Analyse dieser Behandlung ist derzeit nicht ausreichend, um valide Aussagen zu treffen.

### **Literaturverzeichnis:**

Anmerkung: Um Schwierigkeiten durch Endnoten und Querverweise zu vermeiden, werden Literaturstellen auch mehrfach aufgeführt.

<sup>1</sup> Dt. Ges. f. Orthopädie und orthopäd. Chirurgie + BV d. Ärzte f. Orthopädie (Hrsg.) Leitlinien der Orthopädie. 2. Auflage, 2002, Dt. Ärzte-Verlag, Köln

<sup>2</sup> Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 259. Auflage 2002, De Gruyter Verlag, Berlin

<sup>3</sup> Niethard F, Pfeil J, Orthopädie, 5. Auflage 2005, Thieme Verlag, Stuttgart

<sup>4</sup> van Saase JL, van Romunde LK, Cats A, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. Ann Rheum Dis. 1989; 48(4): 271-80

<sup>5</sup> Niethard F, Pfeil J, Orthopädie, 5. Auflage 2005, Thieme Verlag, Stuttgart

- 
- <sup>6</sup> Listrat V, Ayrat X, Patarnello F, Bonvarlet JP, Simonnet J, Amor B, Dougados M. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 1997; 5(3): 153-60
- <sup>7</sup> Ronchetti I, Guerra D, Taparelli F, Boraldi F, Bergamini G, Mori G, Zizzi F, Frizziero L. Morphological analysis of knee synovial membrane biopsies from a randomized controlled clinical study comparing the effects of sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate (Depomedrol) in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40(2): 158-69
- <sup>8</sup> Niethard F, Pfeil J, Orthopädie, 5. Auflage 2005, Thieme Verlag, Stuttgart
- <sup>9</sup> Leopold SS, Redd BB, Warme WJ, Wehrle PA, Pettis PD, Shott S. Corticosteroid compared with hyaluronic acid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2003; 5-A(7): 1197-203
- <sup>10</sup> Bellamy N, Bell MJ, Goldsmith CH, Pericak D, Walker V, Raynauld JP, Torrance GW, Tugwell P, Polisson R. The effectiveness of hylan G-F 20 in patients with knee osteoarthritis: an application of two sets of response criteria developed by the OARSI and one set developed by OMERACT-OARSI. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005; 13(2): 104-10
- <sup>11</sup> Bellamy N, Bell MJ, Goldsmith CH, Pericak D, Walker V, Raynauld JP, Torrance GW, Tugwell P, Polisson R. Evaluation of WOMAC 20, 50, 70 response criteria in patients treated with hylan G-F 20 for knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(6): 881-5
- <sup>12</sup> Niethard F, Pfeil J, Orthopädie, 5. Auflage 2005, Thieme Verlag, Stuttgart
- <sup>13</sup> Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2 (<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD005321/frame.html>, Zugriff am 20.6.2006)
- <sup>14</sup> Grecomoro G, La Sala F, Francavilla G. Rheologic changes in the synovial fluid of patients with gonarthrosis induced by intraarticular infiltration of hyaluronic acid. *Int J Tissue React*. 2001; 3(2): 67-71
- <sup>15</sup> Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1993; 39: 3-9
- <sup>16</sup> Balazs EA. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surg Technol Int*. 2004; 12: 278-89.
- <sup>17</sup> Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1993; 39: 3-9
- <sup>18</sup> Balazs EA. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surg Technol Int*. 2004; 2: 278-89
- <sup>19</sup> Rydell N, Balazs EA. Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid on the clinical symptoms of osteoarthritis and on granulation tissue formation. *Clin Orthop Relat Res*. 1971; 80: 25-32
- <sup>20</sup> Akatsuka M, Yamamoto Y, Tobetto K, Yasui T, Ando T. In vitro effects of hyaluronan on prostaglandin E2 induction by interleukin-1 in rabbit articular chondrocytes. *Agents Actions*. 1993; 38(1-2): 122-5
- <sup>21</sup> Goto M, Hanyu T, Yoshio T, Matsuno H, Shimizu M, Murata N, Shiozawa S, Matsubara T, Yamana S, Matsuda T. Intra-articular injection of hyaluronate (SI-6601D) improves joint pain and synovial fluid prostaglandin E2 levels in rheumatoid arthritis: a multicenter clinical trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2001; 19(4): 377-83
- <sup>22</sup> Goto M, Hanyu T, Yoshio T, Matsuno H, Shimizu M, Murata N, Shiozawa S, Matsubara T, Yamana S, Matsuda T. Intra-articular injection of hyaluronate (SI-6601D) improves joint pain and synovial fluid prostaglandin E2 levels in rheumatoid arthritis: a multicenter clinical trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2001; 19(4): 377-83
- <sup>23</sup> Gotoh S, Onaya J, Abe M, Miyazaki K, Hamai A, Horie K, Tokuyasu K. Effects of the molecular weight of hyaluronic acid and its action mechanisms on experimental joint pain in rats. *Ann Rheum Dis*. 1993; 52(11): 817-22
- <sup>24</sup> Shimazu A, Jikko A, Iwamoto M, Koike T, Yan W, Okada Y, Shinmei M, Nakamura S, Kato Y. Effects of hyaluronic acid on the release of proteoglycan from the cell matrix in rabbit chondrocyte cultures in the presence and absence of cytokines. *Arthritis Rheum*. 1993; 36(2): 247-53
- <sup>25</sup> Wobig M, Bach G, Beks P, Dickhut A, Runzheimer J, Schwieger G, Vetter G, Balazs E. The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a comparison of hylan G-F 20 and a lower-molecular-weight hyaluronan. *Clin Ther*. 1999; 21(9): 1549-62
- <sup>26</sup> Gotoh S, Onaya J, Abe M, Miyazaki K, Hamai A, Horie K, Tokuyasu K. Effects of the molecular weight of hyaluronic acid and its action mechanisms on experimental joint pain in rats. *Ann Rheum Dis*. 1993; 52(11): 817-22
- <sup>27</sup> Shimazu A, Jikko A, Iwamoto M, Koike T, Yan W, Okada Y, Shinmei M, Nakamura S, Kato Y. Effects of hyaluronic acid on the release of proteoglycan from the cell matrix in rabbit chondrocyte cultures in the presence and absence of cytokines. *Arthritis Rheum*. 1993; 36(2): 247-53

- 
- <sup>28</sup> Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1993; 39:3-9
- <sup>29</sup> Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2 (<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD005321/frame.html>, Zugriff am 20.6.2006)
- <sup>30</sup> Balazs EA. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surg Technol Int.* 2004; 12: 278-89
- <sup>31</sup> Rydell N, Balazs EA. Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid on the clinical symptoms of osteoarthritis and on granulation tissue formation. *Clin Orthop Relat Res.* 1971; 80: 25-32
- <sup>32</sup> Goto M, Hanyu T, Yoshio T, Matsuno H, Shimizu M, Murata N, Shiozawa S, Matsubara T, Yamana S, Matsuda T. Intra-articular injection of hyaluronate (SI-6601D) improves joint pain and synovial fluid prostaglandin E2 levels in rheumatoid arthritis: a multicenter clinical trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2001; 19(4): 377-83
- <sup>33</sup> Gotoh S, Onaya J, Abe M, Miyazaki K, Hamai A, Horie K, Tokuyasu K. Effects of the molecular weight of hyaluronic acid and its action mechanisms on experimental joint pain in rats. *Ann Rheum Dis.* 1993; 52(11): 817-22
- <sup>34</sup> Shimazu A, Jikko A, Iwamoto M, Koike T, Yan W, Okada Y, Shinmei M, Nakamura S, Kato Y. Effects of hyaluronic acid on the release of proteoglycan from the cell matrix in rabbit chondrocyte cultures in the presence and absence of cytokines. *Arthritis Rheum.* 1993; 36(2): 247-53
- <sup>35</sup> Shimazu A, Jikko A, Iwamoto M, Koike T, Yan W, Okada Y, Shinmei M, Nakamura S, Kato Y. Effects of hyaluronic acid on the release of proteoglycan from the cell matrix in rabbit chondrocyte cultures in the presence and absence of cytokines. *Arthritis Rheum.* 1993; 36(2): 247-53
- <sup>36</sup> Rydell N, Balazs EA. Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid on the clinical symptoms of osteoarthritis and on granulation tissue formation. *Clin Orthop Relat Res.* 1971; 80: 25-32
- <sup>37</sup> Wobig M, Bach G, Beks P, Dickhut A, Runzheimer J, Schwieger G, Vetter G, Balazs E. The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a comparison of hylan G-F 20 and a lower-molecular-weight hyaluronan. *Clin Ther.* 1999; 21(9): 1549-62
- <sup>38</sup> Grecomoro G, Martorana U, Di Marco C. Intra-articular treatment with sodium hyaluronate in gonarthrosis: a controlled clinical trial versus placebo. *Pharmatherapeutica* 1987; 5(2): 137-41
- <sup>39</sup> Schneider U, Miltner O, Graf J, Thomsen M, Niethard FU. Mechanism of action of hyaluronic acid in gonarthrosis of both knee joints in a right/left comparison. Study with dynamometry, oxygen partial pressure, temperature and Lequesne score. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 1997; 135(4): 341-7
- <sup>40</sup> Karatosun V, Unver B, Gocen Z, Sen A. Comparison of two hyaluronan drugs in patients with advanced osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized, double-blind study with long term follow-up. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23(2): 213-8
- <sup>41</sup> Raynauld JP, Goldsmith CH, Bellamy N, Torrance GW, Polisson R, Belovich D, Pericak D, Tugwell P. Effectiveness and safety of repeat courses of hylan G-F 20 in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005; 13(2): 111-9
- <sup>42</sup> Jubb RW, Piva S, Beinat L, Dacre J, Gishen P. A one-year, randomised, placebo (saline) controlled clinical trial of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) on the radiological change in osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pract.* 2003; 57(6): 467-74
- <sup>43</sup> Day R, Brooks P, Conaghan PG, Petersen M; Multicenter Trial Group. A double blind, randomized, multicenter, parallel group study of the effectiveness and tolerance of intraarticular hyaluronan in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2004 ; 31(4): 775-82
- <sup>44</sup> Caborn D, Rush J, Lanzer W, Parenti D, Murray C; Synvisc 901 Study Group. A randomized, single-blind comparison of the efficacy and tolerability of hylan G-F 20 and triamcinolone hexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2004 ; 31(2): 333-43
- <sup>45</sup> Forster MC, Straw R. A prospective randomised trial comparing intra-articular Hyalgan injection and arthroscopic washout for knee osteoarthritis. *Knee.* 2003; 10(3): 291-3
- <sup>46</sup> Kahan A, Llew PL, Salin L. Prospective randomized study comparing the medicoeconomic benefits of Hylan GF-20 vs. conventional treatment in knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine.* 2003; 70(4): 276-81
- <sup>47</sup> Pham T, Le Henanff A, Ravaud P, Dieppe P, Paolozzi L, Dougados M. Evaluation of the symptomatic and structural efficacy of a new hyaluronic acid compound, NRD101, in comparison with diclofenac and placebo in a 1 year randomised controlled study in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63(12): 1611-7
- <sup>48</sup> Altman RD, Akermark C, Beaulieu AD, Schnitzer T; Durolane International Study Group. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA) in patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004; 12(8): 642-9

- <sup>49</sup> Petrella RJ, DiSilvestro MD, Hildebrand C. Effects of hyaluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Intern Med.* 2002; 162(3): 292-8
- <sup>50</sup> Bunyaratavej N, Chan KM, Subramanian N. Treatment of painful osteoarthritis of the knee with hyaluronic acid. Results of a multicenter Asian study. *J Med Assoc Thai.* 2001; 84 Suppl 2: S576-81
- <sup>51</sup> Miltner O, Schneider U, Siebert CH, Niedhart C, Niethard FU. Efficacy of intraarticular hyaluronic acid in patients with osteoarthritis--a prospective clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002; 10(9): 680-6
- <sup>52</sup> Raynauld JP, Torrance GW, Band PA, Goldsmith CH, Tugwell P, Walker V, Schultz M, Bellamy N; Canadian Knee OA Study Group. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 1 of 2): clinical results. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002; 10(7): 506-17
- <sup>53</sup> Torrance GW, Raynauld JP, Walker V, Goldsmith CH, Bellamy N, Band PA, Schultz M, Tugwell P; Canadian Knee OA Study Group. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 2 of 2): economic results. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002; 10(7): 518-27
- <sup>54</sup> Karlsson J, Sjogren LS, Lohmander LS. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study. *Rheumatology (Oxford).* 2002; 41(11): 1240-8
- <sup>55</sup> Espallargues M, Pons JMV. Efficacy and safety of viscosupplementation with Hylan G-F 20 for the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review. *Int J Tech Ass Health Care* 2003; 19(1): 41-56
- <sup>56</sup> Raynauld JP, Torrance GW, Band PA, Goldsmith CH, Tugwell P, Walker V, Schultz M, Bellamy N; Canadian Knee OA Study Group. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 1 of 2): clinical results. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002; 10(7): 506-17
- <sup>57</sup> Bellamy N, Bell MJ, Goldsmith CH, Pericak D, Walker V, Raynauld JP, Torrance GW, Tugwell P, Polisson R. The effectiveness of hylan G-F 20 in patients with knee osteoarthritis: an application of two sets of response criteria developed by the OARSI and one set developed by OMERACT-OARSI. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005; 13(2): 104-10
- <sup>58</sup> Lo G, La Valley M, Mc Alindon T, Felson D. Intra-articular Hyaluronic Acid in Treatment of Knee Osteoarthritis. *JAMA* 2003; 290(23): 3115-21
- <sup>59</sup> Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Müllner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2005; 172(8): 1-13
- <sup>60</sup> Modaval A, Ferrer M, Choi HK, Castle JA. Hyaluronic acid injections relieve knee pain. *J Fam Pract* 2005; 54(9): 758-67
- <sup>61</sup> 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 Surgery Am* 2004; 86-A(3): 538-45
- <sup>62</sup> Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2 (<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD005321/frame.html>, Zugriff am 20.6.2006)
- <sup>63</sup> Modaval A, Ferrer M, Choi HK, Castle JA. Hyaluronic acid injections relieve knee pain. *J Fam Pract* 2005; 54(9): 758-67
- <sup>64</sup> Lo G, La Valley M, Mc Alindon T, Felson D. Intra-articular Hyaluronic Acid in Treatment of Knee Osteoarthritis. *JAMA* 2003; 290(23): 3115-21
- <sup>65</sup> Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Müllner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2005; 172(8): 1-13
- <sup>66</sup> 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 Surgery Am* 2004; 86-A(3): 538-45
- <sup>67</sup> Pham T, Le Henanff A, Ravaud P, Dieppe P, Paolozzi L, Dougados M. Evaluation of the symptomatic and structural efficacy of a new hyaluronic acid compound, NRD101, in comparison with diclofenac and placebo in a 1 year randomised controlled study in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(12): 1611-7
- <sup>68</sup> Mathies B. Effects of Viscosial, a synovial fluid substitute, on recovery after arthroscopic partial meniscectomy and joint lavage. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2006; 14(1): 32-9
- <sup>69</sup> Auerbach B, Melzer C. Cross-linked hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee--results of a prospective randomized trial. *Zentralbl Chir* 2002; 127(10): 895-9

- <sup>70</sup> Karatosun V, Unver B, Gocen Z, Sen A. Comparison of two hyaluronan drugs in patients with advanced osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized, double-blind study with long term follow-up. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(2): 213-8
- <sup>71</sup> Miltner O, Schneider U, Siebert CH, Niedhart C, Niethard FU. Efficacy of intraarticular hyaluronic acid in patients with osteoarthritis--a prospective clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002; 10(9): 680-6
- <sup>72</sup> Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2 (<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD005321/frame.html>, Zugriff am 20.6.2006)
- <sup>73</sup> Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Müllner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2005; 172(8): 1-13
- <sup>74</sup> Karlsson J, Sjogren LS, Lohmander LS. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41(11): 1240-8
- <sup>75</sup> Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Müllner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2005; 172(8): 1-13
- <sup>76</sup> Auerbach B, Melzer C. Cross-linked hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee--results of a prospective randomized trial. *Zentralbl Chir*. 2002; 127(10): 895-9
- <sup>77</sup> Bayramoglu M, Karatas M, Cetin N, Akman N, Sozay S, Dilek A. Comparison of two different viscosupplements in knee osteoarthritis--a pilot study. *Clin Rheumatol*. 2003; 22(2): 118-22
- <sup>78</sup> Roman JA, Chismol J, Morales M, Donderis JL. Intra-articular treatment with hyaluronic acid. Comparative study of Hyalgan and Adant. *Clin Rheumatol*. 2000; 19(3): 204-6
- <sup>79</sup> Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2 (<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD005321/frame.html>, Zugriff am 20.6.2006)
- <sup>80</sup> Jubb RW, Piva S, Beinat L, Dacre J, Gishen P. A one-year, randomised, placebo (saline) controlled clinical trial of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) on the radiological change in osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pract*. 2003; 57(6): 467-74
- <sup>81</sup> Lee PB, Kim YC, Lim YJ, Lee CJ, Sim WS, Ha CW, Bin SI, Lim KB, Choi SS, Lee SC. Comparison between high and low molecular weight hyaluronates in knee osteoarthritis patients: open-label, randomized, multicentre clinical trial. *J Int Med Res*. 2006; 34(1): 77-87
- <sup>82</sup> Torrance GW, Raynauld JP, Walker V, Goldsmith CH, Bellamy N, Band PA, Schultz M, Tugwell P; Canadian Knee OA Study Group. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 2 of 2): economic results. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002; 10(7): 518-27
- <sup>83</sup> Charalambous CP, Tryfonidis M, Sadiq S, Hirst P, Paul A. Septic arthritis following intra-articular steroid injection of the knee – a survey of current practice regarding antiseptic technique used during intra-articular steroid injection of the knee. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 386-390
- <sup>84</sup> Pal B, Morris J. Perceived Risks of Joint Infection Following Intra-articular Corticosteroid Injections: A Survey of Rheumatologists. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 264-265
- <sup>85</sup> Pal B, Morris J. Perceived Risks of Joint Infection Following Intra-articular Corticosteroid Injections: A Survey of Rheumatologists. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 264-265
- <sup>86</sup> Bernau A, Heeg P. Intraartikuläre Punktionen und Injektionen. *Orthopäde* 2003; 32: 548-570
- <sup>87</sup> Charalambous CP, Tryfonidis M, Sadiq S, Hirst P, Paul A. Septic arthritis following intra-articular steroid injection of the knee – a survey of current practice regarding antiseptic technique used during intra-articular steroid injection of the knee. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 386-390
- <sup>88</sup> Espallargues M, Pons JMV. Efficacy and safety of viscosupplementation with Hylan G-F 20 for the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review. *Int J Tech Ass Health Care* 2003; 19(1): 41-56
- <sup>89</sup> Niethard F, Pfeil J, *Orthopädie*, 5. Auflage 2005, Thieme Verlag, Stuttgart
- <sup>90</sup> Raynauld JP, Goldsmith CH, Bellamy N, Torrance GW, Polisson R, Belovich D, Pericak D, Tugwell P. Effectiveness and safety of repeat courses of hylan G-F 20 in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005; 13(2): 111-9
- <sup>91</sup> Altman RD, Akermark C, Beaulieu AD, Schnitzer T; Durolane International Study Group. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA) in patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004; 12(8): 642-9
- <sup>92</sup> Niethard F, Pfeil J, *Orthopädie*, 5. Auflage 2005, Thieme Verlag, Stuttgart

<sup>93</sup> Raynauld JP, Goldsmith CH, Bellamy N, Torrance GW, Polisson R, Belovich D, Pericak D, Tugwell P. Effectiveness and safety of repeat courses of hylan G-F 20 in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005; 13(2): 111-9

<sup>94</sup> Niethard F, Pfeil J, Orthopädie, 5. Auflage 2005, Thieme Verlag, Stuttgart

<sup>95</sup> Dt. Ges. f. Orthopädie und orthopäd. Chirurgie + BV d. Ärzte f. Orthopädie (Hrsg.) Leitlinien der Orthopädie. 2. Auflage, 2002, Dt. Ärzte-Verlag, Köln

<sup>96</sup> Lo G, La Valley M, Mc Alindon T, Felson D. Intra-articular Hyaluronic Acid in Treatment of Knee Osteoarthritis. *JAMA* 2003; 290(23): 3115-21

<sup>97</sup> Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Müllner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2005; 172(8): 1-13