

# IGeL kritisch betrachtet: Intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure bei Gonarthrose

## IGeL Critically Viewed: Intra-articular Injection of Hyaluronic Acid in the Treatment of Gonarthrosis

Autoren

M. N. Bergold, A. Erler, M. Beyer, I. Otterbach

Institute

Institut für Allgemeinmedizin, Goethe-Universität Frankfurt/Main

### Schlüsselwörter

- Hyaluronsäure
- Osteoarthritis
- Gonarthrose
- Wirksamkeit
- Nutzenbewertung

### Key words

- hyaluronic acid
- osteoarthritis
- gonarthrosis
- efficacy
- effectiveness

### Peer reviewed article

eingereicht: 08.10.2008

akzeptiert: 16.11.2008

### Bibliografie

DOI 10.1055/s-0028-1105910

Online-Publikation: 2008

Z Allg Med 2008; 84: 550–554

© Georg Thieme Verlag KG

Stuttgart · New York

ISSN 1433-6251

### Korrespondenzadresse

**M. N. Bergold**

Goethe-Universität

Frankfurt/Main

Institut für Allgemeinmedizin

Frankfurt/Main

martin.bergold@

ebmfrankfurt.de

### Zusammenfassung



**Hintergrund und Problemstellung:** Die intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure und deren Derivaten wird im Rahmen der Therapie von degenerativen Gelenkerkrankungen (z.B. Gonarthrose) als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) angeboten. Es wurde die Frage untersucht, ob die intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäurepräparaten im Vergleich zu anderen Behandlungsmethoden bei Gonarthrose effektiv ist.

**Methode:** Im Rahmen eines selektiven Reviews wurde eine intensive Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE sowie in der Cochrane Database of Systematic Reviews und Cochrane CENTRAL durchgeführt.

**Ergebnisse:** Metaanalysen und systematische Übersichtsarbeiten zu diesem Themenkomplex sind rar und weisen eine hohe Heterogenität der Ergebnisse auf. Mögliche Hinweise auf einen Effekt intraartikulärer Injektionen von Hyaluronsäure im Sinne einer Verbesserung der Beschwerdeintensität und Beweglichkeit zeigten sich allenfalls bei Patienten mit mittelgradiger Gonarthrose. Viele diesbezügliche randomisierte kontrollierte Studien wurden jedoch von der Industrie finanziell unterstützt. Mögliche systematische Fehlerquellen (z.B. publication bias) sind daher nicht auszuschließen.

**Schlussfolgerung:** Eine eindeutige Überlegenheit der Effektivität von intraartikulär applizierter Hyaluronsäure bei Gonarthrose gegenüber anderen Therapieverfahren kann zurzeit aufgrund der heterogenen Ergebnisse der vorliegenden Studien nicht belegt werden. Daher kann eine intraartikuläre Injektionstherapie mit Hyaluronsäure bei Gonarthrose nicht generell empfohlen werden.

### Abstract



**Background and Problem:** The intra-articular injection of hyaluronic acid and its derivatives is offered as a voluntary, non-covered health service (IGeL) to those undergoing therapy for degenerative joint illnesses (e.g. gonarthrosis). The question was examined whether the intra-articular injection of hyaluronic acid preparations is effective in the treatment of gonarthrosis in comparison to other methods.

**Method:** As part of a selective review, an intensive literature research was carried out in the MEDLINE database, as well as the Cochrane Database of Systematic Reviews and Cochrane CENTRAL.

**Results:** Meta-analyses and systematic overviews on this subject are rare and show widely differing results. Possible indications of the positive impact of intra-articular injections of hyaluronic acid in terms of discomfort relief and increased mobility were at best noticeable in patients with moderate gonarthrosis. However, many of the randomized controlled studies on the subject were financed by industry. Possible systematic error sources (e.g. publication bias) can therefore not be ruled out.

**Conclusion:** Judging by the heterogeneous results of the studies under review, intra-articular hyaluronic acid injections are not clearly more effective than other therapies in the treatment of gonarthrosis. An intra-articular hyaluronic acid injection therapy for the treatment of gonarthrosis can therefore not be generally recommended.

Als IGeL – Individuelle Gesundheitsleistungen – werden inzwischen vielfältige diagnostische und therapeutische oder präventive Leistungen angeboten, die von den Gesetzlichen Krankenkassen nicht übernommen werden und daher von der Patientin/vom Patienten selbst zu finanzieren sind.

Viele dieser Angebote scheinen auf den ersten Blick einen Nutzen zu versprechen, auch wenn es sich bei einer diagnostischen Leistung nur um einen Erkenntnisgewinn über ein mögliches Gesundheitsrisiko ohne therapeutische Konsequenzen handelt. In der allgemeinmedizinischen Praxis spielen IGeL eine zunehmende Rolle, entweder weil überlegt wird, eine solche Leistung in der eigenen Praxis anzubieten, oder – häufiger – weil Patienten wegen der von einem Fachspezialisten angebotenen Leistung den Hausarzt um Rat fragen.

In evidenzbasierten Kurzbewertungen analysieren wir typische derartige Leistungen. Es handelt sich dabei nicht um systematische Reviews zu einer klinischen Fragestellung (die meisten dieser Leistungen sind, wenn sie klinisch indiziert sind, nämlich sehr wohl Kassenleistungen), sondern um Bewertungen von Angeboten, die sich an gesundheitsbewusste Patienten richten. Dabei steht die Frage im Mittelpunkt, ob ein Nutzen für diese auch tatsächlich zu erwarten ist. Wir beurteilen ausdrücklich nicht die Frage, ob solche Leistungen ethisch oder gesundheitsökonomisch vertretbar sind.

Die Bewertungen sind ursprünglich im Auftrag und mit Finanzierung durch den AOK-Bundesverband entstanden, der jedoch keinen Einfluss auf den Inhalt der Recherche und die Bewertung genommen hat.

Für die Veröffentlichung in der ZFA sind die Beiträge überarbeitet und gekürzt worden. Die Volltexte sind unter <http://www.allgemeinmedizin.uni-frankfurt.de/IGeL.html> erhältlich.

## Einleitung/Fragestellung



Das Knie ist eines der am häufigsten von arthrotischen Veränderungen betroffenen Gelenke [1]. In der Literatur wird eine Prävalenz der radiologisch nachgewiesenen Gonarthrose von 12,7% bei 40–50-jährigen Frauen beschrieben [2], die bei über 80-jährigen auf 54,6% ansteigt. Die jährliche Inzidenz liegt bei 250/100 000, ist bei Frauen über 50 Jahren höher als bei Männern und beträgt im Alter von 70–90 Jahren ca. 1% [2]. Die Behandlungsmöglichkeiten der Gonarthrose sind entsprechend der Bandbreite ätiopathogenetischer Faktoren vielfältig. Zu unterscheiden sind operative, konservative und medikamentöse Maßnahmen [1].

Durch In-vitro-Untersuchungen und tierexperimentelle Studien konnte belegt werden, dass bei der Entstehung und Entwicklung einer Arthrose ein gestörter Hyaluronsäure-Stoffwechsel von Bedeutung ist [3]. Hyaluronsäure ist ein hochmolekulares lineares Glykosaminoglykan aus den Molekülen Glukuronsäure und N-Azetylglykosamin, das in Chondrozyten und in Synoviozyten gebildet wird [1] und der Gelenkflüssigkeit ihre Viskoelastizität verleiht [4–8]. Zu beobachten ist ein Ansteigen der Elastizität bei hohen Scherkräften, wie sie bei mechanischen Belastungen (z. B. Sport) auftreten, was eine optimale Stoßdämpfung im Gelenk bewirkt. Bei 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 und die Gelenkflächen gleiten reibungsarm übereinander [7–9]. Neben dieser mechanischen Schutzfunktion zeichnet sich Hyaluronsäure durch ihre Funk-

tion beim Schutz der hyalinen Knorpeloberflächen gegen chemische Noxen aus [9]. In In-vitro-Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass Hyaluronsäure durch die Hemmung der Prostaglandin-E<sub>2</sub>-Synthese antiinflammatorisch wirkt [3, 10]. Als „Molekularsieb“ kontrolliert Hyaluronsäure außerdem die freie Passage hochmolekularer und zellulärer Komponenten im Gelenk [3]. Daneben werden ihr schmerzmindernde Effekte an den Schmerzrezeptoren des Gelenkes zugeschrieben [10–13]. Bei entzündlichen Prozessen infolge eines Traumas oder bei Arthrose sinkt die Konzentration von Hyaluronsäure in der Synovialflüssigkeit. Ihr Molekulargewicht wird durch den Einfluss freier Radikale und anderer Faktoren reduziert [14]. In der Folge kommt es zu einer Störung der Homöostase im Gelenk mit der Folge einer Reduktion bzw. eines Verlusts der biochemischen und physikalischen Schutzfunktion und bei anhaltender Veränderung des physiologischen Gelenkstoffwechsels zu einer degenerativen Veränderung.

Bereits 1993 wurde das Konzept der Visco-Supplementation entwickelt [4–9]. Die Erkenntnisse zum Gelenkknorpelstoffwechsel legten einen günstigen Einfluss exogen zugeführter Hyaluronsäure auf drei Ebenen nahe:

- ▶ Eine durch exogen zugeführte Hyaluronsäure verbesserte Viskoelastizität schützt die Kollagen-Proteoglykan-Matrix, Chondrozyten und Schmerzrezeptoren [9–13].
- ▶ Hierdurch kommt ein verbesserter transsynovialer Fluss von Metaboliten zu den Zellen und von Kataboliten aus dem Gelenk zustande [12].
- ▶ Durch die applizierte Hyaluronsäure ergibt sich ein verbessertes Milieu für die Zellen und das sensorische System [8, 13].

Aufgrund der genannten positiven Eigenschaften wird zur Behandlung der Gonarthrose im Rahmen von individuellen Gesundheitsleistungen (IGeL) die intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäurepräparaten angeboten.

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob dieser Therapieansatz im Vergleich zu anderen Behandlungsmethoden bei Gonarthrose effektiv ist.

## Methodik



Zu dieser Frage wurde in einem ersten Suchlauf am 8. Juni 2007 eine intensive Literaturrecherche in den Datenbanken MedLine (via Pubmed), der Cochrane Database of Systematic Reviews und Cochrane CENTRAL durchgeführt, die am 11. September 2008 mit unverändertem Suchterm wiederholt wurde. Die Suche erfolgte unter Verwendung der MeSH-Terme („(„Hyaluronic Acid“[Mesh] oder („Hyaluronic Acid/adverse effects“[Mesh] oder „Hyaluronic Acid/biosynthesis“[Mesh] oder „Hyaluronic Acid/contraindications“[Mesh] oder „Hyaluronic Acid/metabolism“[Mesh] oder „Hyaluronic Acid/pharmacokinetics“[Mesh] oder „Hyaluronic Acid/pharmacology“[Mesh] oder „Hyaluronic Acid/physiology“[Mesh] oder „Hyaluronic Acid/therapeutic use“[Mesh] oder „Hyaluronic Acid/therapy“[Mesh])))) und („Joint Diseases“[Mesh] oder „Joint Diseases/therapy“[Mesh]) und Gonarthrosis“ sowie mithilfe der Suchfunktion „related articles“ in PubMed und der Analyse der Literaturverzeichnisse gefundener Studien. Gefundene Studien wurden eingeschlossen, sofern es sich bei Interventionen vom Evidenzlevel her mindestens um kontrollierte klinische Studien handelte, für die Beschreibung von unerwünschten Reaktionen und Nebenwirkungen wurden Studien bis zum Evidenzlevel des Fallberichts berücksichtigt.

Aufgrund der ursprünglichen Fragestellung wurde diese Übersichtsarbeit als selektiver Review geplant. Eine Handsuche oder der Kontakt zu Forschergruppen war nicht beabsichtigt.

## Ergebnisse

Teilweise konnte in randomisierten kontrollierten Studien eine positive Wirkung exogen applizierter Hyaluronsäure nachgewiesen werden [15–25]. Diese Studien zeigen Verbesserungen im Bereich der subjektiven Schmerzen und eine daraus resultierende gesteigerte Lebensqualität [15, 18, 19, 26, 27]. Raynaud et al. stellten fest, dass mittels intraartikulärer Injektion von Hyaluronsäure eine Schmerzreduktion um 25% (absolute Risikoreduktion=ARR) gegenüber der Kontrollgruppe (Applikation nichtsteroidaler Antirheumatika=NSAID) erreicht werden konnte ( $p < 0,0001$ ), was einer number-needed-to-treat (NNT) von 4 entspricht ( $p < 0,0001$ ) [22]. In eine Studie von Bellamy et al. wurde dieses Ergebnis bestätigt (ARR 28,3%, NNT=4,  $p < 0,0001$ ) [28].

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 nicht auszuschließen [29, 30].

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zur intraartikulären Anwendung von Hyaluronsäure immer noch rar [31, 32–34]. Es liegen vier Meta-Analysen (Lo et al. [29], Arrich et al. [30], Modaval et al. [35], Wang et al. [36]) sowie ein Cochrane Review [4] vor. Im Cochrane Review wurden 76 Studien unterschiedlicher Qualität und Designs eingeschlossen. Die Autoren kommen hier zu dem Schluss, dass die gepoolte Analyse der Effekte einer Viscosupplementation mit Hyaluronsäure gegenüber Placebo für eine Effektivität dieser Behandlungsmethode spricht. Auch gegenüber einer Behandlung mit NSAID wäre die Viscosupplementation überlegen. Nach Meinung der Autoren überdauern die positiven Effekte der intraartikulären Injektion von Hyaluronsäure die intraarterieller 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 Modaval et al. [35] 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, jedoch nicht nach 15–22 Wochen. Lo et al. [29] 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. [30] konnten keinen eindeutigen positiven Effekt der intraartikulären Applikation von 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 (100 mm) lediglich Reduk-

tionen von –3,8 mm (95% CI, –9,1 mm – 1,4 mm), –4,3 mm (95% CI, –7,6 mm – 0,9 mm) und –7,1 mm (95% CI, –11,8 mm – 2,4 mm). Der zu erwartende klinische nutzenbringende Effekt wurde bei –15,0 mm 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. [36] 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 wenig 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 die degenerativen Prozesse am betroffenen Gelenk umkehren kann [19, 31]. 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 Präparat überdauernde 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 [37]. Diskutiert wird gegenwärtig eine Stimulation der Produktion endogener Hyaluronsäure nach exogener Substitution [37]. Tierexperimentell ließ sich nachweisen, dass exogen zugeführte Hyaluronsäure im Körper verstoffwechselt und erneut als In-vivo-Bestandteil im Körper verwendet wird [12].

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 [16, 21, 38]. 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 [4, 30] bis zu 30 Wochen [23, 30]. Weitere Untersuchungen bezüglich der Effektdauer von Hyaluronsäure sind notwendig, um eine gesicherte Aussage treffen zu können. Inwieweit die Aspekte der Patientenführung, Compliance oder psychosomatische Faktoren eine Rolle spielen, kann derzeit ebenfalls nicht abschließend beurteilt werden.

In der Literatur existieren Hinweise, dass die Kombination intraartikulärer Injektionen von Hyaluronsäure mit konservativen Maßnahmen (Physiotherapie) möglicherweise das outcome verbessern kann. 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 ( $p < 0,021$ ) [38]. Eine weitere Studie zeigt, dass der Wirkungseintritt von Hyaluronsäure beschleunigt

nigt, die Wirkung verbessert und die Wirkdauer erhöht werden, wenn begleitende physikalische Maßnahmen die Stoffwechselsituation im Gelenk und die Gelenkfunktion verbessern helfen [39]. Eine abschließende Bewertung einer solchen Kombinationstherapie ist jedoch zurzeit nicht möglich.

Die Diskussion, ob niedermolekulare oder hochmolekulare Hyaluronsäure für die Besserung der Beschwerdesymptomatik geeigneter sind, ist andauernd [31]. Eine abschließende Bewertung ist mangels ausreichender bzw. widersprüchlicher Daten nicht möglich. Román et al. haben zwar eine Überlegenheit der hochmolekularen Präparate (absolute Risikoreduktion 28,9%; NNT=4;  $p < 0,001$ ) festgestellt [40], dieses Ergebnis konnte jedoch in anderen Studien nicht bestätigt werden [4, 18, 31, 41].

Valide Aussagen über die Kosten-Nutzen-Effektivität von Hyaluronsäure bei Gonarthrose können aufgrund der Datenlage gegenwärtig nicht getroffen werden. Lediglich eine nordamerikanische Studie beschäftigt sich mit den ökonomischen Aspekten der Therapie [42]. Hier wurde ein günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis errechnet.

### Komplikationen und Kontraindikationen

▼ Eine mögliche schwerwiegende Komplikation bei intraartikulären Injektionen stellt die septische Arthritis dar. Die Häufigkeit einer septischen Arthritis nach Injektionen in das Kniegelenk ist jedoch sehr gering. Die Inzidenz variiert zwischen 1:3000 (0,03%) und 1:162000 (0,0006%) [31, 43–46]. Die Häufigkeit dieser Komplikation steht in engem Zusammenhang mit den hygienischen Maßnahmen, die während der intraartikulären Injektion getroffen werden [43]. Bezüglich der professionspezifischen Inzidenzrate (Hausarzt vs. Orthopäde) liegen derzeit keine validen Daten vor. Leichtere Nebeneffekte, wie zum Beispiel transiente Schmerzen an der Injektionsstelle oder Juckreiz, treten dagegen in bis zu 8% der Fälle auf [24].

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 [1, 17, 20]. Eine manifeste bakterielle Kontamination am Kniegelenk bzw. der weiteren Umgebung der Injektionsstelle und eine Marcumarisierung des Patienten sind weitere Kontraindikationen, die beachtet werden sollten [1, 17].

### Fazit

- ▼
- ▶ Durch die intraartikuläre Applikation von Hyaluronsäure kann die Progression eines degenerativen Prozesses am Gelenk nicht aufgehalten oder gar umgekehrt werden.
  - ▶ Eine eindeutige Überlegenheit der Effektivität von intraartikulär applizierter Hyaluronsäure bei Gonarthrose gegenüber anderen Therapieverfahren kann zurzeit aufgrund der heterogenen Ergebnisse der vorliegenden Studien nicht belegt werden.
  - ▶ Bei fortgeschrittener Gonarthrose mit ausgeprägten Funktionseinbußen (Grad III–IV) ist die intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure nicht effektiv. In diesen Fällen sind operative Maßnahmen weiterhin Mittel der Wahl.

- ▶ Das Risiko schwerwiegender Nebeneffekte (septische Arthritis) ist bei sachgerechter intraartikulärer Injektion sehr niedrig.

**Interessenskonflikte:** keine angegeben.

### Literatur

- 1 Niethard F, Pfeil J. Orthopädie, Thieme Verlag, 5. Auflage 2005
- 2 Saase JL van, Romunde LK van, Cats A, et al. 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): 271–280
- 3 Akatsuka M, Yamamoto Y, Tobetto K, et al. In vitro effects of hyaluronan on prostaglandin E2 induction by interleukin-1 in rabbit articular chondrocytes. *Agents Actions* 1993; 38 (1–2): 122–125
- 4 Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD005321. DOI: 10.1002/14651858.CD005321.pub.2
- 5 Brouwer RW, Jakma TSC, Verhagen AP, et al. Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD004020. DOI: 10.1002/14651858.CD004020.pub.2
- 6 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; 23 (2): 67–71
- 7 Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 1993; 39: 3–9
- 8 Balazs EA. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surg Technol Int* 2004; 12: 278–289 Review
- 9 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
- 10 Goto M, Hanyu T, Yoshio T, et al. 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): 377–383
- 11 Gotoh S, Onaya J, Abe M, et al. Effects of the molecular weight of hyaluronic acid and its action mechanisms on experimental joint pain in rats. *Ann Rheum Dis* 1993; 52 (11): 817–822
- 12 Shimazu A, Jikko A, Iwamoto M, et al. 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): 247–253
- 13 Wobig M, Bach G, Beks P, et al. 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): 1549–1562
- 14 Kvam BJ, Fragonas E, Deggrasi A, et al. Oxygen-derived free radical (ODFR) action on hyaluronan (HA), on two HA ester derivatives, and on the metabolism of articular chondrocytes. *Exp Cell Res* 1995; 218 (1): 79–86
- 15 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): 137–141
- 16 Karatosun V, Unver B, Gocen Z, et al. 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): 213–218
- 17 Raynauld JP, Goldsmith CH, Bellamy N, et al. Effectiveness and safety of repeat courses of hylan G-F 20 in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2005; 13 (2): 111–119
- 18 Jubb RW, Piva S, Beinat L, et al. 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): 467–474
- 19 Pham T, Le Henaff A, Ravaud P, et al. Evaluation of the symptomatic and structural efficacy of a new hyaluronic acid compound, NRD101, in comparison with diacerein and placebo in a 1 year randomised controlled study in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (12): 1611–1617 Epub 2004 Aug 26
- 20 Altman RD, Akermark C, Beaulieu AD, et al. 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): 642–649

- 21 Miltner O, Schneider U, Siebert CH, et al. Efficacy of intraarticular hyaluronic acid in patients with osteoarthritis—a prospective clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002; 10 (9): 680–686
- 22 Raynauld JP, Torrance GW, Band PA, et al, 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): 506–517
- 23 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): 1240–1248
- 24 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
- 25 Chou CL, Li HW, Lee SH, et al. Effect of Intra-articular Injection of Hyaluronic Acid in Rheumatoid Arthritis Patients with Knee Osteoarthritis. *J Chin Med Assoc*. 2008; 71 (8): 411–415
- 26 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): 292–298
- 27 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–S581
- 28 Bellamy N, Bell MJ, Goldsmith CH, et al. 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): 104–110
- 29 Lo G, La Valley M, Alindon T Mac, et al. Intra-articular Hyaluronic Acid in Treatment of Knee Osteoarthritis. *JAMA* 2003; 290 (23): 3115–3121
- 30 Arrich J, Piribauer F, Mad P, et al. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2005; 172 (8): 1–13
- 31 Jüni P, Reichenbach S, Trelle S, et al, Swiss Viscosupplementation Trial Group. Efficacy and safety of intraarticular hylan or hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2007; 56 (11): 3610–3619
- 32 Conrozier T, Jerosch J, Beks P, et al. Pro-spective, multi-centre, randomized evaluation of the safety and efficacy of five dosing regimens of viscosupplementation with hylan G-F 20 in patients with symptomatic tibio-femoral osteoarthritis: a pilot study. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008
- 33 Karatosun V, Unver B, Ozden A, et al. Intra-articular hyaluronic acid compared to exercise therapy in osteoarthritis of the ankle. A prospective randomized trial with long-term follow-up. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26 (2): 288–294
- 34 Migliore A, Granata M. Intra-articular use of hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis. *Clin Interv Aging* 2008; 3 (2): 365–369
- 35 Modaval A, Ferrer M, Choi HK, et al. Hyaluronic acid injections relieve knee pain. *J Fam Pract* 2005; 54 (9): 758–767
- 36 Wang CT, Lin J, Chang CJ, et al. 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): 538–545
- 37 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): 32–39 Epub 2005 May 26
- 38 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): 895–899
- 39 Bayramoglu M, Karatas M, Cetin N, et al. Comparison of two different viscosupplements in knee osteoarthritis – a pilot study. *Clin Rheumatol* 2003; 22 (2): 118–122
- 40 Roman JA, Chismol J, Morales M, et al. Intra-articular treatment with hyaluronic acid. Comparative study of Hyalgan and Adant. *Clin Rheumatol*. 2000; 19 (3): 204–206
- 41 Lee PB, Kim YC, Lim YJ, et al. 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
- 42 Torrance GW, Raynauld JP, Walker V, et al, 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): 518–527
- 43 Charalambous CP, Tryfonidis M, Sadiq S, et al. 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
- 44 Pal B, Morris J. Perceived Risks of Joint Infection Following Intra-articular Corticosteroid Injections: A Survey of Rheumatologists. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 264–265
- 45 Schumacher HR, Chen L. Injectable corticosteroids in treatment of arthritis of the knee. *Am J Med* 2005; 118: 1208–1214
- 46 Bernau A, Heeg P. Intraartikuläre Punktionen und Injektionen. *Orthopädie* 2003; 32: 548–570

#### Zur Person



**Martin Bergold,**  
Arbeitsgruppe EBM Frankfurt  
Institut für Allgemeinmedizin  
Fachbereich Medizin der  
Goethe-Universität.

#### Errata

In dem Beitrag „Koschack, J.: Standardabweichung und Standardfehler: der kleine, aber feine Unterschied“ *Z Allg Med* 2008; 84: 258–260 sind zwei Fehler aufgetreten. Auf Seite 258 (rechte Spalte, 2. Absatz) wird die Streuung  $s$  (=Varianz) erwähnt; an dieser Stelle muß es „ $s^2$ “ heißen. Auf der folgenden Seite 259 (linke Spalte, erster Absatz) wird bei der Berechnung des Standardfehlers ebenfalls die Varianz erwähnt; an dieser Stelle muß es aber „Standardabweichung  $SD$  (=s)“ heißen.

In dem Beitrag „Training der Gesprächsführung in „schwierigen klinischen Situationen“ – Evaluationsergebnisse eines Schauspielerunterstützten Intensivtrainings“ *Z Allg Med* 2008; 84 : 489–496 wurden die Autoren falsch genannt. Richtig heißen die Autorennamen: S. Becker, B. Schulze Willbrenning, F. A. Muthny.