

## Hyaluronsäure-Injektion bei Kniearthrose

### Ergebnisbericht

#### Recherche

**Datum der Erstrecherche: Februar 2012, letzte Nachrecherche: Februar 2014**

#### **PICO-Fragestellung:**

Population: Patienten mit Kniearthrose (Gonarthrose)

Intervention: intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure (IAHA)

Kontrolle (Control): Placebo-Behandlung, keine Intervention

Zielgrößen (Outcome): Verminderung der Arthrose-bedingten Beschwerden (Schmerzintensität, Gelenkfunktion), unerwünschte Ereignisse

#### **Kommentar:**

In der vorliegenden Bewertung wird der Nutzen der intraartikulären Injektion von Hyaluronsäure allgemein beurteilt und nicht der Nutzen einzelner Hyaluronsäure-Präparate.

Die Placebobehandlung beinhaltete meist die intraartikuläre Injektion inerter Substanzen (bspw. Kochsalz) wie auch die ausschließliche Punktion des Knies.

Da aktuelle Reviews aus den letzten Jahren vorliegen und große aktuelle und vor allem industrieunabhängige Einzelstudien aus den letzten fünf Jahren stammen, wurde der Suchzeitraum auf die Jahre ab 2006 eingegrenzt. Darüber hinaus wurden nur systematische Übersichtsarbeiten berücksichtigt, deren Suchzeitraum ebenfalls nach 2006 lag.

Aus Updaterecherchen bei PubMed wurden vier aktuelle Übersichtsarbeiten aufgenommen (Rutjes 2012, Colen 2012, Miller 2013, Trigkilidas 2013). Desweiteren wurden drei aktuelle RCTs (Strand 2012, DeCaria 2012, Arden 2013) identifiziert. Bei dem identifizierten RCT von DeCaria (2012) handelt es sich um eine Pilotstudie an insgesamt nur 30 Probanden. Die Ergebnisse werden nicht im Detail dargestellt, da sie keinen Einfluss auf die Gesamtbewertung nehmen.

In unserer Bewertung stützen wir uns auf die Ergebnisse der Übersichtsarbeit von Rutjes et al. (2012), da diese die unserer Ansicht nach methodisch hochwertigste Übersicht mit Analysen zu relevanten Nutzen- und Schadensaspekten darstellt. Darüber hinaus sind die relevanten Studien, die in die anderen Übersichtsarbeiten einbezogen wurden, eingeschlossen. Die Ergebnisse der übrigen identifizierten Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen werden daher nicht im Detail dargestellt.

In mehreren Übersichtsarbeiten, so auch bei Rutjes (2012), werden Angaben zur klinischen Relevanz der beobachteten Ergebnisse getroffen. Bisher gibt es kein allgemein gültiges Konzept für die Bewertung der klinischen Relevanz, was sich unter anderem darin widerspiegelt, dass in den einzelnen Reviews und Meta-Analysen unterschiedliche Relevanz-Schwellen definiert wurden. Aus diesem Grund haben wir die Ergebnisse zur klinischen Relevanz nicht in die vorliegende Bewertung aufgenommen.

#### **Suchbegriffe:**

deutsch: Hyaluronsäure

englisch: hyaluronic acid, hyaluronan, knee

Datenbank	gefundene Dokumente	verwendete Dokumente
IQWiG (Berichte)	0 Treffer	0
Cochrane (Reviews)	1Treffer (Bellamy 2006): nicht verwendet, da Suchzeitraum vor 2006	0
G-BA	6 Treffer; keiner verwendet (andere Fragestellungen)	0
AWMF (S2e und S3)	1 Treffer, nicht verwendet (andere Fragestellung)	0
NICE (Guidance documents)	1 Treffer, verwendet	National Clinical Guideline Centre: Osteoarthritis: care and management in adults. Clinical Guideline 177. 2014

<p>CRD (DARE und HTA)</p>	<p>15 Treffer (ab 2006) 4 verwendet 11 nicht verwendet (anderer Vergleich, andere Sprache, falsche Intervention)</p>	<p>Trigkilidas D, et al.: The effectiveness of hyaluronic acid intra-articular injections in managing osteoarthritic knee pain. <i>Ann R Coll Surg Engl</i>, 2013; 95 (8): 545-551</p> <p>Miller LE, et al.: US-Approved Intra-Articular Hyaluronic Acid Injections are Safe and Effective in Patients with Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Saline-Controlled Trials. <i>Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord</i>, 2013; 6: 57-63.</p> <p>Rutjes AW, et al.: Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Ann Intern Med</i>, 2012; 157 (3): 180-191</p> <p>Bannuru RR, et al.: Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis: meta-analysis. <i>Osteoarthritis Cartilage</i>, 2011; 19 (6): 611-619</p>
<p>AHRQ /USPSTF (Index-Suche)</p>	<p>3 Treffer 1 verwendet 2 nicht relevant (andere Fragestellungen)</p>	<p>Samson DJ, et al.: Treatment of Primary and Secondary Osteoarthritis of the Knee. AHRQ Publication No. 07-E012, <i>Evid Rep Tech Assess</i> 157. 2007</p>
<p>PubMed</p>	<p>Reviews/ Meta-Analysen (ab 2010) 16 Treffer: 5 verwendet, 11 nicht verwendet (andere Themen, andere Indikationen, narrative Reviews)</p> <p>RCTs (ab Nov. 2011) 49 Treffer: 2 verwendet, 47 nicht verwendet (andere Vergleiche, andere Indikationen, andere Behandlungen)</p>	<p>Trigkilidas 2013 (siehe oben, CRD) Miller 2013 (siehe oben, CRD) Rutjes 2012 (siehe oben, CRD) Bannuru 2011 (siehe oben, CRD)</p> <p>Colen S, et al.: Hyaluronic Acid in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products. <i>BioDrugs</i>, 2012; 26 (4): 257-268</p> <p>Arden NK, et al.: A randomized saline-controlled trial of NASHA hyaluronic acid for knee osteoarthritis. <i>Curr Med Res Opin</i>, 2013 Nov 5</p> <p>Strand V, et al.: A multicenter, randomized controlled trial comparing a single intra-articular injection of Gel-200, a new cross-linked formulation of hyaluronic acid, to phosphate buffered saline for treatment of osteoarthritis of the knee. <i>Osteoarthritis Cartilage</i>, 2012; 20 (5): 350-356</p>

## Eingeschlossene Dokumente: Beschreibung, Qualitätsbewertung, Extraktion

### Verwendete Reviews

Verwendetes Review	Reviewqualität 1. Methodik der Recherche und Auswahl systematisch? 2. Ende des Suchzeitraums? 3. Ergebnispräsentation ausführlich?	Einschlusskriterien für Studienauswahl Design und ggf. PICO-Erläuterung	Evidenz
<p>Rutjes AW, et al.: Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med, 2012; 157 (3): 180-191</p>	<p>1. ja, insbesondere ausführliche Suche nach unveröffentlichten Studien 2. Januar 2012 3. ja</p>	<p>Randomisierte oder quasirandomisierte Studien zur intraartikulären Injektion von Hyaluronsäure (IAHA) bei Gonarthrose im Vergleich zu einer Scheinbehandlung oder Kontrolle ohne Intervention bei Erwachsenen</p>	<p>89 Studien mit insgesamt 12.667 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien. 68 der Studien (76%) verglichen die Intervention mit einer Scheinbehandlung (u.a. intraartikuläre Injektion ohne Gabe von HA), 40 (45%) hatten eine Nachbeobachtungszeit von mehr als 3 Monaten, 22 untersuchten quervernetzte Hyaluronsäuren. In der Mehrheit der Studien wurden 3-5 Injektionen gegeben. 13 Studien (15%) berichteten eine adäquat verdeckte Zuteilung (Allocation Concealment) der Patienten zu den zu vergleichenden Gruppen, in 16 Studien (18%) waren die Patienten ordnungsgemäß verblindet, in 48 Studien (54%) fand eine verblindete Endpunktauswertung statt, 17 (19%) führten eine Intention-to-treat-Analyse durch, 23 (26%) hatten eine Studiengröße von mehr als 100 Patienten pro Gruppe. Als primäres Zielkriterium diente die Veränderung der Schmerzintensität, als sekundärer Endpunkt die Verbesserung der Gelenkfunktion. Wenn Endpunktdaten zu verschiedenen Zeitpunkten in den Studien erhoben wurden, wurden die Ergebnisse herangezogen, die am nächsten am Zeitpunkt „3 Monaten nach Therapieende“ lagen. Als Schäden wurden u.a. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und lokale unerwünschte Ereignisse erfasst.</p> <p><u>Evidenz zum Nutzen</u> Insgesamt zeigten 71 Studien (9617 Patienten) eine moderate Schmerzreduktion unter der intraartikulären Injektion von Hyaluronsäure (Effektgröße: -0,37 [95% Konfidenz-Intervall (KI): -0,46; -0,28]). Es war jedoch eine deutliche Heterogenität zwischen den Studien abgrenzbar: Studiengröße, verblindete Endpunktauswertung und Publikationsstatus hatten einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse zur Schmerzbeeinflussung. Ein asymmetrischer 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 (18 Studien, 5094 Patienten), blieb der signifikante</p>

			<p>Unterschied bei nur geringer Heterogenität zwischen den Studien bestehen <math>-0,11</math> (KI: <math>-0,18</math>; <math>-0,04</math>).</p> <p>Die Auswertung von 5 unveröffentlichten Studien (1149 Patienten) zeigte keine statistisch signifikante Schmerzreduktion (Effektgröße <math>-0,03</math> (KI: <math>-0,14</math>; <math>0,09</math>)).</p> <p>Bezüglich des sekundären Endpunktes Gelenkfunktion ergab die gepoolte Auswertung von 52 Studien (7904 Patienten) ohne Berücksichtigung der Studienqualität eine moderate Verbesserung mit einer Effektgröße von <math>-0,33</math> (KI: <math>-0,43</math>; <math>-0,22</math>) bei allerdings mäßiggradiger Heterogenität und asymmetrischem Funnel-Plot. Die metaanalytische Auswertung der großen Studien mit verblindeter Endpunktauswertung (15 Studien, 4296 Patienten) zeigte keine statistisch signifikante Verbesserung der Gelenkfunktion mit einer Effektgröße von <math>-0,09</math> (KI: <math>-0,17</math>; <math>0,00</math>; kein Anhalt für Heterogenität).</p> <p><u>Evidenz zum Schaden</u></p> <p>Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden in vielen Studien nicht oder unzureichend berichtet.</p> <p>Zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) wurden in nur 37 der insgesamt 89 eingeschlossenen Studien (42%) Angaben gemacht, in den übrigen Studien werden gar keine Angaben gemacht. In 14 dieser 37 RCTs traten SUEs auf, in 23 wurde berichtet, dass keinerlei SUE auftrat.</p> <p>Insgesamt wurden in den 37 Studien bei 92 von 3051 Probanden der Interventionsgruppe (3%) sowie 58 von 2545 Probanden der Kontrollgruppe (2,2%) SUEs berichtet. 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) ergab ein signifikant höheres Risiko für SUEs nach Hyaluronsäure (RR: <math>1,41</math>; <math>p=0,04</math>; 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; <math>p=0,02</math>; kein Anhalt für Heterogenität).</p> <p>Hinsichtlich lokaler unerwünschter Ereignisse zeigte sich ebenfalls sowohl bei Betrachtung aller Studien (31 Studien, RR: <math>1,3</math>; [KI: <math>1,13</math>; <math>1,60</math>]) als auch bei Betrachtung der großen, endpunktverblindeten Studien (12 Studien, RR: <math>1,3</math>; [KI: <math>1,05</math>; <math>1,51</math>]) ein signifikant erhöhtes Risiko unter der Hyaluronsäure im Vergleich zur Kontrolle.</p> <p>Ebenso brachen mehr Patienten aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) die Studie ab (RR: <math>1,30</math> [KI: <math>0,97</math>; <math>1,73</math>]) und es zeigte sich</p>
--	--	--	---

		<p>ein zunehmendes (statistisch aber nicht signifikantes) Risiko für „Flare-ups“ unter der intraartikulären Behandlung mit Hyaluronsäure im Vergleich zur Kontrolle.</p> <p><u>Fazit der Autoren</u> Die Autoren bemerkten, dass die Aussagekraft der Untersuchung dadurch eingeschränkt wurde, dass die Studienqualität generell gering war und Angaben zu möglichen Schäden in den Publikationen oft fehlten. Insgesamt kommen sie zu dem Schluss, dass bei Patienten mit Gonarthrose die intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure keinen oder nur einen geringen Nutzen aufweist bei gleichzeitig erhöhtem Risiko für schwerwiegende und lokale unerwünschte Ereignisse.</p>
--	--	--

## Ausgewertete Originalarbeiten

Studie	Studientyp und PICO-Erläuterung	Evidenz
<p>Strand V, et al.: A multicenter, randomized controlled trial comparing a single intra-articular injection of Gel-200, a new cross-linked formulation of hyaluronic acid, to phosphate buffered saline for treatment of osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cartilage, 2012; 20 (5): 350-356</p>	<p>doppelblindes placebokontrolliertes RCT zum Vergleich Hyaluronsäure gegen Placebo (Saline)</p> <p>Population: Patienten mit symptomatischer Gonarthrose</p> <p>Primärer Endpunkt: Schmerzreduktion nach 13 Wochen</p>	<p>379 Patienten wurden 2:1 randomisiert der Interventions- oder Placebogruppe zugeordnet, 375 nach Intention-to-treat ausgewertet. Patienten und Untersucher waren verblindet. Alle Probanden erhielten eine einmalige Injektion (Hyaluronsäure oder Placebo). Das Follow-up betrug 13 Wochen. Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung der Schmerzintensität, gemessen mittels der WOMAC-Schmerzskala, nach 13 Wochen bewertet. Sekundäre Endpunkten waren u.a. Veränderungen des Gesamt-WOMAC und der Subskala zu Funktion.</p> <p><u>Evidenz zum Nutzen</u> Nach 13 Wochen zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Schmerzintensität zum Vorteil der Hyaluronsäure. Die Schmerzintensität hatte im Mittel um 6,39mm auf einer 100mm-VAS-Skala mehr abgenommen als nach Placebo (KI 0,37 bis 12,41; p=0,04). Hinsichtlich Gesamt-WOMAC und Funktion zeigten sich nach 13 Wochen keine signifikanten Unterschiede (p=0,06 bzw. p=0,07).</p> <p><u>Evidenz zum Schaden</u> Nach Angaben der Autoren war die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) in beiden Gruppen vergleichbar. Unter der Hyaluronsäure-Behandlung traten in 26,9% der Fälle therapiebezogene UE auf, unter Placebo in 25,8% der Fälle. Unerwünschte Ereignisse, die innerhalb von 24 h nach der Injektion auftraten, waren zumindest numerisch häufiger unter Hyaluronsäure als unter Scheinbehandlung (14,1% vs. 10,9%). Am häufigsten traten Gelenkschwellungen, Ergüsse und Gelenkschmerzen auf, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Es wurden 8 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (darunter 5 Krebserkrankungen) registriert, alle in der Hyaluronsäure-Gruppe. Keiner dieser Fälle</p>

<p>Arden NK, et al.: A randomized saline-controlled trial of NASHA hyaluronic acid for knee osteoarthritis. Curr Med Res Opin, 2013 Nov 5</p>	<p>doppelblindes placebokontrolliertes RCT zum Vergleich Hyaluronsäure gegen Placebo (Saline)</p> <p>Population: Patienten über 50 Jahre mit Gonarthrose in nur einem Knie</p> <p>Primärer Endpunkt: Erfolgsrate („Responder“) bezüglich der Schmerzreduktion</p>	<p>wurde auf die Behandlung zurückgeführt.</p> <p>In die Studie wurden insgesamt 218 Patienten eingeschlossen und zufällig der Interventionsgruppe mit Hyaluronsäure oder der Kontrollgruppe mit Placebo zugeteilt. Das Follow-up betrug 6 Wochen. Als primärer Endpunkt wurde die Erfolgsrate („Responder“) bezüglich der Schmerzreduktion nach 6 Wochen bewertet. Gemessen wurde der Schmerz mittels WOMAC. Als Responder galt, wer eine mindestens 40%ige Schmerzreduktion im Vergleich zum Ausgangswert erreichte, zusammen mit einer absoluten Verbesserung von mindestens 5 Punkten auf der Likert-Skala. Als sekundärer Endpunkt wurde u.a. die Subskala des WOMAC zu Funktion eingesetzt.</p> <p><u>Evidenz zum Nutzen</u> Hinsichtlich des primären Endpunktes ergaben sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen. In beiden Gruppen war die Gelenkfunktion 6 Wochen nach Behandlung verbessert, es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen (p=0,8)</p> <p><u>Evidenz zum Schaden</u> Insgesamt wurden in der Interventionsgruppe 68 unerwünschte Ereignisse (44 Patienten) berichtet, in der Kontrollgruppe waren es 69 Ereignisse (44 Patienten). Der Anteil derjenigen, die behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse berichteten, war in der Interventionsgruppe signifikant höher (16% vs. 6%, p=0,02). Die häufigsten behandlungsbezogenen Ereignisse waren Knieschmerzen und Schwellungen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die auf die Behandlung zurückzuführen waren, wurden nicht berichtet. Allerdings brach ein Patient aus der Interventionsgruppe auf Grund eines SUEs die Studie ab (Grund nicht angegeben).</p>
---	---	--

### Kurzzusammenfassung der zusätzlich identifizierten Übersichtsarbeiten/ Meta-Analysen

Verwendetes Review	Reviewqualität 1. Methodik der Recherche und Auswahl systematisch? 2. Ende des Suchzeitraums? 3. Ergebnispräsentation ausführlich?	Einschlusskriterien für Studienauswahl Design und ggf. PICO-Erläuterung	Evidenz
Trigkilidas D, et al.: The effectiveness of hyaluronic acid intra-articular injections in managing osteoarthritic	1. ja 2. November 2011 3. teilweise	RCTs zur intraartikulären Injektion von Hyaluronsäure im Vergleich zu einer Scheinbehandlung oder Kortikosteroid-Injektion	14 von 188 identifizierten Publikationen erfüllten die Einschlusskriterien, davon waren 2 RCTs zum Vergleich gegen Kortikosteroid-Injektionen und 12 RCTs zum Vergleich gegen Placebo (Dougados 1993, Henderson 1994, Lohmander 1996, Wu 1997, Wobig 1998, Huskisson 1999, Day 2004, Altman 2004, Neustadt 2005, Petrella 2006, Diracoglu 2009,

<p>knee pain. Ann R Coll Surg Engl, 2013; 95: 545-551</p>		<p>Nur Volltexte, nur englischsprachige Publikationen</p>	<p>Chevalier 2010). Die Ergebnisse der Studien werden jeweils narrativ beschrieben. Die Autoren schlussfolgern, dass trotz zahlreicher RCTs die Evidenz insgesamt zu schwach ist, um die Wirksamkeit von Hyaluronsäure zu bestätigen.</p>
<p>Miller LE, et al.: US-approved intra-articular Hyaluronic Acid Injections are safe and effective in patients with knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord, 2013; 6: 57-63</p>	<p>1. ja 2. Juni 2013 3. teilweise</p>	<p>RCTs zur intraartikulären Injektion von Hyaluronsäure (IAHA) bei Gonarthrose im Vergleich zu einer Scheinbehandlung</p> <p>Nur englischsprachige Publikationen, nur Volltexte, nur in den USA zugelassene Hyaluronsäuren</p>	<p>In die Arbeit wurden RCTs zum Vergleich Hyaluronsäure gegen Placebo eingeschlossen, wobei nur Studien zu in den USA verfügbaren Produkten berücksichtigt wurden. Insgesamt 29 Studien mit 4866 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien. Die Ergebnisse der Arbeit sind so unzureichend dargestellt, dass wir die Schlussfolgerung der Autoren, es handle sich um eine wirksame und sichere Behandlungsoption, schwer nachvollziehen können und die Ergebnisse daher aus unserer Sicht nicht verwertbar sind. So werden u.a. bei den meta-analytischen Auswertungen keine Angaben darüber gemacht, wie viele Studien/Patienten in die einzelnen Analysen eingingen, die Ergebnisse der einzelnen Studien werden ebenfalls in den Plots nicht dargestellt.</p>
<p>Colen S, et al.: Hyaluronic Acid in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products. BioDrugs, 2012; 26 (4): 257-268</p>	<p>1. ja (nicht englischsprachige Artikel nur berücksichtigt, wenn Übersetzung möglich) 2. Juni 2011 3. ja</p>	<p>RCTs zur intraartikulären Injektion von Hyaluronsäure (IAHA) bei Gonarthrose, primär unabhängig von der Art der Kontrolle</p>	<p>74 RCTs erfüllten die Einschlusskriterien. Primäres Ziel dieser Übersichtsarbeit war der Vergleich des Effekts der intraartikulären Injektion von Hyaluronsäure mit dem einer Scheinbehandlung in Form einer intraartikulären Injektion von Kochsalz in Studien, die nach 3-monatigem Follow-up die Veränderung der Schmerzintensität mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS) gemessen haben. Zusätzlich wurde auch die Effektgröße berechnet, da so auch Studien, die andere Messinstrumente zur Endpunktbestimmung heranzogen, mit eingeschlossen werden konnten. Zum Vergleich Hyaluronsäure gegen Placebo lagen die Ergebnisse von 37 Studien, zum Vergleich gegen keine Intervention die Ergebnisse von 6 Studien vor. Die übrigen Studien verglichen gegen eine andere Behandlung oder verschiedene Produkte bzw. verschiedene Dosierungen mit Placebo untereinander.</p> <p><u>Schlussfolgerung der Autoren</u> Die Autoren schlussfolgern, dass sich zwar ein signifikanter Unterschied zwischen Hyaluronsäure und Placebo in Bezug auf Schmerzen zeigt, diskutieren aber die tatsächliche Relevanz der Ergebnisse. Darüber hinaus weisen sie darauf hin, dass sich auch in der Placebo-Gruppe die Schmerzen deutlich verbessern. Sie empfehlen daher abschließend, u.a. den Mechanismus von Kochsalz in zukünftigen, groß angelegten</p>

			Studien zu untersuchen.
Bannuru RR, et al.: Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis: meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage, 2011; 19 (6): 611-619	1. ja 2. März 2010 3. ja	RCTs zur intraartikulären Injektion von Hyaluronsäure (IAHA) bei Gonarthrose im Vergleich zu Placebo; Auswertung der Effektgröße zu verschiedenen Zeitpunkten (4, 8, 12, 16, 20 und 24 Wochen)	<p>54 Studien mit insgesamt 7545 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien. Daten von 49 Studien konnten zur Metaanalyse bezüglich des primären Endpunktes „Reduktion der Schmerzintensität“ nach 4, 8, 12, 16, 20 und 24 Wochen herangezogen werden; 16 Studien zur gepoolten Auswertung des sekundären Endpunktes Gelenkfunktion und 15 bezüglich der Gelenksteifigkeit.</p> <p>Die Durchführung und Qualität der eingeschlossenen Studien war sehr unterschiedlich: 19 Studien hatten bspw. weniger als 100 Teilnehmer, die Studiendauer lag zwischen 4 und 52 Wochen. 98% der Primärstudien (n=53) waren Industriegesponsert oder hatten einen zur Pharmaindustrie zugehörigen Co-Autor. Als qualitativ hochwertig galten Studien mit folgenden Kriterien: mehr als 100 Studienteilnehmer, Intention-to-treat-Analyse, adäquate Verblindung und Allocation Concealment. 16 Studien erfüllten diese Kriterien.</p> <p><u>Schlussfolgerung der Autoren</u> Insgesamt sehen die Autoren einen moderaten Effekt intraartikulärer Viscosupplementation bzgl. der Schmerzausprägung nach 4 bis 24 Wochen mit einem maximalen Benefit 8 Wochen nach Intervention.</p>
National Clinical Guideline Centre: Osteoarthritis: care and management in adults. Clinical Guideline 177. 2014	1. ja 2. Mai 2013 3. ja	Für Hyaluronsäuren: Systematische Reviews und RCTs u.a. zum Vergleich Hyaluronsäure gegen Placebo	<p>Es handelt sich um ein Update der Guideline von 2008. In ihren Empfehlungen zur Therapie einer Gonarthrose mittels IAHA stützt sich die Guideline primär auf die Daten des Cochrane-Reviews von Bellamy (2006). Zum Vergleich gegen Placebo wurden neun zusätzliche nicht im Review enthaltene Einzelstudien (Petrella 2006, Lundsgaard 2008, Altman 2009, Diracoglu 2009, Chevalier 2010, Jörgensen 2010, Kul-Panza 2010, Huang 2011, Navarro-Sabia 2011) eingeschlossen.</p> <p>Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Empfehlungen und Schlussfolgerungen aus der vorherigen Guideline ihre Gültigkeit behalten und sie die Therapie mit IAHA bei Arthrose <i>nicht</i> empfehlen.</p> <p>In der vorherigen Guideline diskutierten die Autoren u.a. die Schwierigkeit der Interpretation der Ergebnisse aufgrund unterschiedlichster möglicher Störgrößen wie verschiedene Hyaluronsäure-Produkte, unterschiedliche Behandlungsschemata, schlechtes Studiendesign, fehlende Intention-to-treat-Analysen oder nicht adäquate Verblindung.</p>
Samson DJ, et al.: Treatment of Primary and Secondary Osteoarthritis of the Knee.	1. ja 2. März 2006 Embase und Cochrane, März 2007 Medline 3. ja	Systematische Reviews, Metaanalysen, RCTs zur Therapie einer primären oder sekundären	Zum Wirksamkeitsnachweis der IAHA bei primärer Gonarthrose wurden 42 RCTs (N=5,843) identifiziert. Die Studien unterschieden sich u.a. hinsichtlich Qualität, Stichprobengröße, Dauer und Finanzierung.



<p>AHRQ Publication No. 07-E012, Evid Rep Tech Assess 157. 2007</p>		<p>Gonarthrose</p>	<p><u>Schlussfolgerung der Autoren</u> An Hand der Ergebnisse der berücksichtigten Studien sind insgesamt positive Effekte der Hyaluronsäure in Bezug auf Schmerz und Funktion im Vergleich zu Placebo zu beobachten. Allerdings weisen die Autoren darauf hin, dass erhebliche Unsicherheiten aufgrund variabler Studienqualität und möglichem Publikations-Bias bestehen. Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse schlussfolgern die Autoren, dass leichtere unerwünschte Ereignisse häufig sind, der Unterschied zu Placebo allerdings gering zu sein scheint. Pseudoseptische Reaktionen scheinen selten aufzutreten, können aber schwerwiegend sein.</p>
---	--	--------------------	---