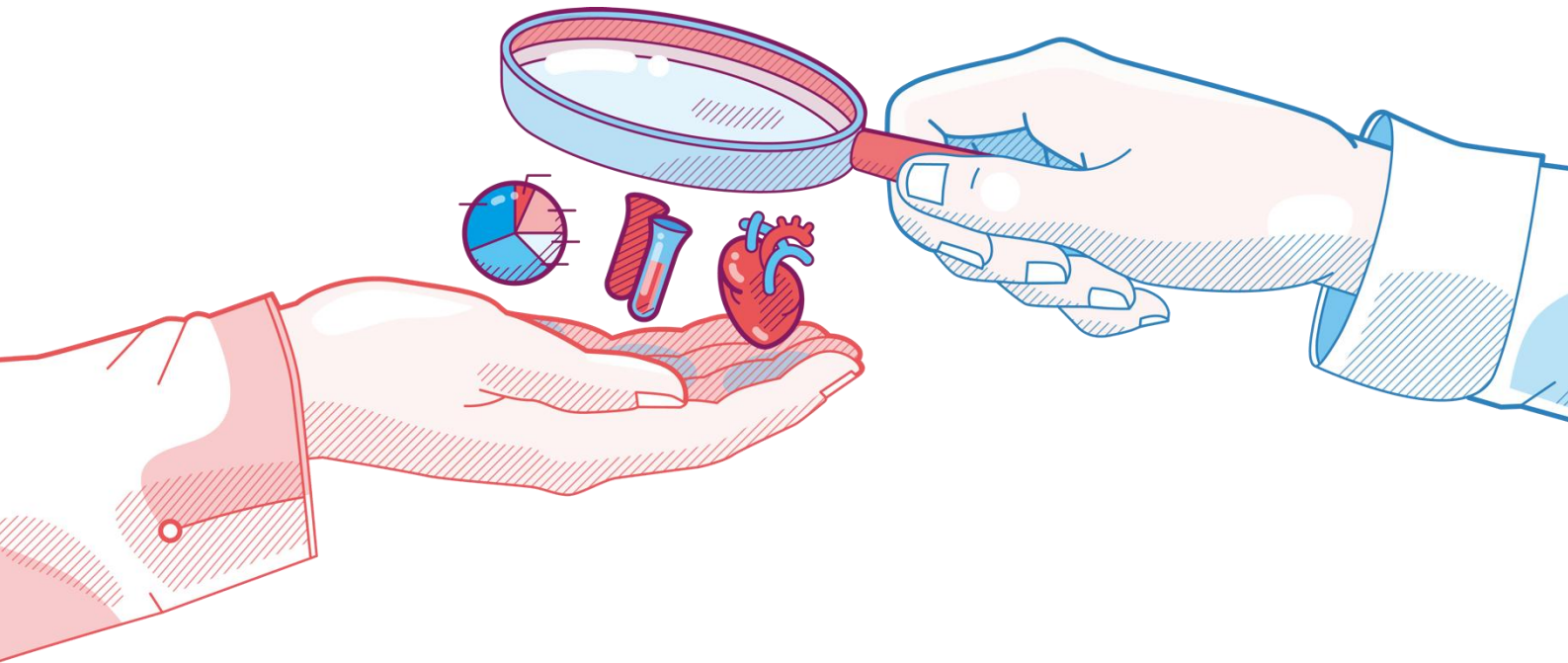


**EVIDENZBERICHT**

# **Hyaluronsäure-Injektionen bei Kniegelenksarthrose**



## **Autorinnen**

Dr. Marion Danner

Dr. Anne Rummer

DARUM Marion Danner & Anne Rummer GbR, Köln

## **Reviewerin/Reviewer**

PD Dr. med. Stefan Lange

Dr. Andrea Lichterfeld-Kottner

Ulrich Gehrman

Medizinischer Dienst Bund

empfohlene Zitierweise:

IGeL-Monitor. *Hyaluronsäure-Injektionen bei Kniegelenksarthrose*. Essen: Medizinischer Dienst Bund; 2025

## **Herausgeber**



Medizinischer Dienst Bund (KöR)  
Theodor-Althoff-Straße 47  
D-45133 Essen

Telefon: 0201 8327-0

Telefax: 0201 8327-100

E-Mail: [office@md-bund.de](mailto:office@md-bund.de)

Internet: <https://www.md-bund.de>

## Gliederung

<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>6</b>
<b>1 Hintergrund</b>	<b>8</b>
1.1 Erkrankung	8
1.2 Epidemiologie	11
1.3 Rationale für die IGeL	11
1.4 Beschreibung der IGeL	12
1.5 Kosten	13
1.6 Projekthistorie	14
<b>2 Methoden</b>	<b>15</b>
2.1 Grundsätzliche Darstellung des methodischen Vorgehens	15
2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien	15
2.3 Recherche	17
2.4 Selektion und Bewertung relevanter Übersichtsarbeiten bzw. Primärstudien	18
2.5 Datenextraktion und -synthese	19
2.6 Empfehlungen aus aktuellen Leitlinien	20
2.7 Erstellung des Fazits	21
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>22</b>
3.1 Ergebnisse der Recherchen	22
3.2 Datenbasis der IGeL-Bewertung	25
3.2.1 Relevante systematische Übersichtsarbeiten	25
3.2.2 Bewertung der methodischen Qualität der systematischen Übersichtsarbeiten	31
3.2.3 Auswahl eines Leitreviews	33
3.2.4 Relevante Primärstudien	34
3.3 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden	34
<b>4 Zusammenfassung</b>	<b>37</b>
4.1 Evidenz zum Nutzen	37
4.2 Evidenz zum Schaden	37
<b>5 Empfehlungen aktueller Leitlinien</b>	<b>38</b>

<b>6 Diskussion</b>	<b>42</b>
<b>7 Fazit</b>	<b>47</b>
<b>8 Literaturverzeichnis</b>	<b>48</b>
<b>Anhang 1: Für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur</b>	<b>52</b>
<b>Anhang 2: Recherchestrategien</b>	<b>54</b>
<b>Anhang 3: Auswahlprozess Leitreview</b>	<b>59</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA .....	23
Abbildung 2: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien .....	24
Abbildung 3: Flowchart zum Auswahlprozess .....	59

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Das Hyaline Cartilage Lesion Classification System der International Cartilage Research Society .....	9
Tabelle 2: Kostenübersicht der IGeL (ohne Kosten für Hyaluronsäure-Produkte) .....	13
Tabelle 3: Einschlusskriterien für den Selektionsprozess .....	17
Tabelle 4: Charakteristika der potenziellen Leitreviews .....	26
Tabelle 5: Studienpool der potenziellen Leitreviews .....	28
Tabelle 6: AMSTAR 2-Bewertung der potenziellen Leitreviews.....	31
Tabelle 7: Ergebnisübersicht Intervention vs. Kontrollintervention (Leitreview: Pereira et al. 2022) .....	35
Tabelle 8: Übersicht der Nutzensnachweise – Nutzen .....	37
Tabelle 9: Übersicht der Nutzensnachweise – Schaden .....	37
Tabelle 10: Aktuelle Leitlinienempfehlungen .....	38
Tabelle 11: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL.....	47

## Abkürzungsverzeichnis

AAOS	American Academy of Orthopedic Surgeons
ACR	American College of Rheumatology
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AMSTAR 2	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CMC joint	Carpo-Meta-Carpal joint (Karpometakarpalgelenk; Daumensattelgelenk)
DGOU	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e.V.
E	Einschlusskriterium
ESCEO	European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
GIN	Guidelines International Network
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HTA	Health Technology Assessment
IA	Intra-Articular (intraartikulär)
IACS	Intra-Articular Corticosteroid (intraartikuläre Kortikosteroid- Injektionen)
IAHA	Intra-Articular Hyaluronic Acid (intraartikuläre Hyaluronsäure- Injektionen)
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRT	Magnetresonanztomographie
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NRSI	nicht-randomisierte kontrollierte Interventionsstudien
NSAIDS	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (nicht steroidale Anti-Rheumatika)
NSAR	Nicht Steroidale Anti-Rheumatika
OA	Osteoarthritis
OARSI	Osteoarthritis Research Society
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OR	Odds Ratios
PICO	Patienten, Intervention, Kontrolle, Outcome
RCT	randomisiert kontrollierte Studien
RoB	Risk of Bias Tool
RR	Relative Risiken
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SR	systematische Übersichtsarbeit (systematic review)
SYSADOA	symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force

## 1 Hintergrund

Der vorliegende Bericht umfasst die Bewertung der Individuellen Gesundheitsleistung (IGeL) „Hyaluronsäure-Injektionen bei Kniegelenksarthrose“.

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

### 1.1 Erkrankung

Das Kniegelenk ist das größte und eines der komplexesten Gelenke im menschlichen Körper. Es verbindet den Oberschenkelknochen (Femur) mit dem Schienbein (Tibia) und ermöglicht Bewegungen wie Beugen, Strecken und leichte Rotationen. Der Aufbau des Kniegelenks umfasst mehrere Strukturen, die in ihrer Zusammenarbeit Stabilität, Flexibilität und Stoßdämpfung gewährleisten. Zum Kniegelenk gehören die Teilgelenke Femurtibial-Gelenk und Femurpatella-Gelenk. Das Femurtibial-Gelenk ist das Gelenk, in dem Oberschenkelknochen (Femur) und Schienbein (Tibia) aufeinandertreffen. Das Femurpatella-Gelenk verbindet Oberschenkelknochen und Kniescheibe (Patella) [1].

An den Kontaktstellen von Oberschenkelknochen, Kniescheibe und Schienbein sorgen Gelenkflüssigkeit und Knorpel dafür, dass die Knochen nicht aneinander reiben und der Druck, der durch Bewegung des Gelenks entsteht, gleichmäßig verteilt wird.

Die Kniegelenksarthrose, auch Gonarthrose, ist eine degenerative Erkrankung des Kniegelenks. Die Erkrankung schreitet langsam voran, ist chronisch progredient, dabei primär nicht-entzündlich, aber mit entzündlichen Phasen, und kann zur Deformierung des Kniegelenks führen. Die mit der Erkrankung verbundenen Knieschmerzen werden typischerweise im Verlauf der Erkrankung häufiger und stärker. Arthrose, auch die des Knies, ist bislang nicht heilbar [2].

Der Abbau des Gelenkknorpels ist das zentrale Element der Arthrose. Der Knorpel besteht bis zu 60 % aus Wasser, zu 20 - 35 % aus Kollagen und Glykosaminoglykanen, und zu etwa 5 % aus Chondrozyten (Knorpelzellen). Kollagen ist der wichtigste Faserbestandteil von Knorpel. Glykosaminoglykane sind Mehrfachzucker (Polysaccharide). Zu den Glykosaminoglykanen gehört auch die Hyaluronsäure (Hyaluronan), die beim Menschen fast überall im Organismus und in höheren Konzentrationen auch in der im Knorpel eingebundenen Gelenkflüssigkeit vorkommt. Es gibt im Knorpel keine Blutgefäße, Lymphgefäße oder Nerven. Seine Struktur erhält der Knorpel durch das Kollagengerüst; die darin gebundenen Glykosaminoglykane binden das Wasser. Aus diesem Verbund von Kollagen und Wasser erhält der Knorpel seine typischen Eigenschaften: Die im Gelenkknorpel eingeschlossene Flüssigkeit führt bei Belastung zur Dämpfung. Die Abpressung der Flüssigkeit an der Knorpeloberfläche trägt wesentlich zur Gleitfähigkeit und den optimalen Schmiereigenschaften von Knorpel bei [3].

Verschiedene Stoffwechselprozesse in den Knorpelzellen halten die Gesundheit des Knorpels aufrecht. Schädigungen des Knorpels oder andere biologische „Stressfaktoren“ können zu einem Ungleichgewicht im Stoffwechsel der Knorpelzellen führen. Wenn die Regenerationskapazität des Knorpels erschöpft ist, kann dies zu einem kontinuierlich fortschreitenden Knorpelverlust und schließlich zu einer Arthrose führen. Dabei verdichten und verhärten sich die Knochen unter dem

Knorpel durch den Knorpelverlust immer mehr und es können sich Auswüchse an den Rändern der Knochen bilden, sogenannte Osteophyten [2].

Nach der radiologischen Klassifikation der Arthrose nach Kellgren und Lawrence [4] verdichtet sich im ersten Stadium der Arthrose zunächst das Knochengewebe unter der Knorpelschicht des Gelenks (fragliche Arthrose). Im zweiten Stadium verschmälert sich der Gelenkspalt zunächst leicht und es beginnen sich knöchernen Ausläufer am Rand des Knochens (Osteophyten) zu bilden (minimale Arthrose). Das dritte Stadium ist durch eine zunehmende Verdichtung des Knochengewebes, die ausgeprägte Ausbildung von knöchernen Ausläufern am Knochenrand, eine weitere Gelenkspaltverschmälerung und eine deutliche Unregelmäßigkeit der Gelenkfläche gekennzeichnet (moderate Arthrose). Im vierten Stadium (schwere Arthrose) ist die Gelenkspaltverschmälerung ausgeprägt und der Knorpel ist quasi nicht mehr vorhanden: Knochen reibt nun auf Knochen. Hierbei kann es zur Deformierung oder sogar zum Absterben von Gelenkstrukturen kommen.

Das Hyaline Cartilage Lesion Classification System der International Cartilage Research Society (IRCS) erweitert diese Klassifikation um Differenzierungen innerhalb dieser vier Stufen. Zur Übersicht hier tabellarisch dargestellt.

**Tabelle 1: Das Hyaline Cartilage Lesion Classification System der International Cartilage Research Society**

Grad	Erläuterung
<b>0</b>	keine erkennbaren Defekte
<b>1a</b>	intakte Oberfläche, Fibrillationen und/oder leichte Erweichung
<b>1b</b>	zusätzlich oberflächliche Risse/Fissuren
<b>2</b>	Läsionstiefe < 50 % der Knorpeldicke (abnormaler Knorpel)
<b>3a</b>	> 50 % Tiefe der Knorpeldicke, nicht bis zur kalzifizierenden Schicht (schwer abnormaler Knorpel)
<b>3b</b>	> 50 % Tiefe der Knorpeldicke, bis zur kalzifizierenden Schicht
<b>3c</b>	> 50 % Tiefe der Knorpeldicke, bis zur subchondralen Platte
<b>3d</b>	> 50 % Tiefe der Knorpeldicke, mit Blasenbildung
<b>4a/b</b>	vollständige Knorpelläsion mit Durchbruch der subchondralen Platte

## Diagnose

Zur Diagnostik der Kniegelenksarthrose gehören vor allem die gesundheitliche Vorgeschichte und Beschwerden der Patientin oder des Patienten (Anamnese), die Untersuchung durch die Ärztin oder den Arzt und verschiedene bildgebende Verfahren.

Patientinnen und Patienten haben zunächst häufig bewegungsabhängige Schmerzen beim Sport oder bei körperlicher Belastung. Auch der typische Ein- oder Anlaufschmerz nach längeren Ruhephasen oder Schmerzen nach einem bewegungsreichen Tag können Symptome einer Kniegelenksarthrose sein. Außerdem berichten Patientinnen und Patienten über Funktionseinschränkungen. Darunter sind Beeinträchtigungen der normalen körperlichen Bewegungsfähigkeit zu verstehen, wie zum Beispiel

Schwierigkeiten beim An- und Auskleiden; oder das Treppensteigen schmerzt oder ist wegen eines versteiften Kniegelenks gar nicht mehr möglich. Bei einer fortgeschrittenen Arthrose treten auch Schmerzen im Ruhezustand auf, zum Beispiel nachts, und die Schmerzen können über einen längeren Zeitraum andauern [5].

Die klinische Symptomatik ist vom Schweregrad der Kniegelenksarthrose abhängig. Leitsymptom sind Knieschmerzen. Die fortschreitende Arthrose ist mit schmerzhaften Funktionseinschränkungen bis hin zum weitgehenden Funktionsverlust des Gelenks verbunden. Die klinische Untersuchung zur Feststellung der Erkrankung und zur Bestimmung des Schweregrades umfasst zum Beispiel den Sicht- und Tastbefund, die Bewegungsüberprüfung und gegebenenfalls spezielle Funktionsprüfungen wie Bandstabilität, Meniskustests oder Ganganalyse. Verschiedene Scores werden zur klinischen Einteilung verwendet, so zum Beispiel der Oxford Knee Score [6], das Knee Society clinical rating system [7], der Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score [8] oder auch der WOMAC Osteoarthritis Index [9].

Als bildgebende Untersuchung dient die Röntgenuntersuchung. Neben der ersten Diagnostik wird auch zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs geröntgt. Die Röntgenbilder werden in Hinblick auf die typischen radiologischen Zeichen nach Kellgren beurteilt [4]. Als ergänzende bildgebende Verfahren kommen die Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchung zur Darstellung des Knorpels und eine Knochenszintigraphie zur Beurteilung der subchondralen Knochenstoffwechselaktivität infrage [2].

## Therapie

Behandlungsziele sind, abhängig vom Schweregrad der Kniegelenksarthrose, die Schmerzlinderung, die Verbesserung der Lebensqualität, der Beweglichkeit und der Gehleistung sowie die Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung. Es gibt viele unterschiedliche Therapieansätze, die je nach Stadium der Erkrankung, Begleiterkrankungen oder bevorzugtem Behandlungsziel in Erwägung gezogen werden können [10]. Als operative Therapie bei schwerer Arthrose kommt ein Gelenkersatz infrage. Konservative Therapieansätze sind insbesondere eine gesündere Lebensweise mit regelmäßiger Bewegung, und – sofern erforderlich – eine Gewichtsreduktion [5,11-13]. Weitere Möglichkeiten, eine Kniegelenksarthrose zu behandeln, sind zum Beispiel das Tragen spezieller Schuhe, Einlagen oder Orthesen, Physiotherapie, Muskelstimulation, Wärme- und Kältetherapien, Akupunktur oder manuelle Therapie. Der Nutzen dieser Maßnahmen ist aber nicht gut untersucht [10].

Zu den medikamentösen Therapien zur Schmerzbehandlung gehören Schmerzmittel als Tabletten oder Cremes ohne Kortison wie zum Beispiel Ibuprofen oder Diclofenac, kortisonhaltige Medikamente als Tabletten oder Injektionen ins Knie oder – bei fortgeschrittener Erkrankung – auch opioidhaltige Schmerzmittel.

Neben diesen Behandlungen sind sogenannte „symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis“ (SYSADOA) verfügbar, deren Wirkung nicht sofort, wie beispielsweise bei Schmerzmedikamenten oder Kortison, sondern langsam über einen längeren Einnahme-Zeitraum hinweg einsetzt. Die Wirkungsweisen der einzelnen Substanzen innerhalb der SYSADOA sind bislang nicht eindeutig geklärt. Sie reichen über eine Entzündungshemmung und Blockade der Schmerzrezeptoren bis zur möglichen Beeinflussung der Gewebe-Eigenschaften des Knorpels. Zu der Gruppe der SYSADOA gehört neben Glukosamin, Chondroitin und Diacerein und oralen Hyaluronsäure-Präparaten, die als Arzneimittel oder Nahrungsergänzungsmittel erhältlich sind, auch die in den Gelenkspalt des Knies zu spritzende Hyaluronsäure [2].

Die Bewertung der Vor- und Nachteile der intraartikulären Injektion von Hyaluronsäure ist Gegenstand des vorliegenden Evidenzberichts.

## 1.2 Epidemiologie

Die Arthrose des Kniegelenks ist die häufigste Arthrose-Erkrankung weltweit, gefolgt von der des Hüftgelenks und der Hand [14]. Etwa  $\frac{3}{4}$  der an Arthrose erkrankten Personen sind älter als 55 Jahre und etwa 60 % sind Frauen [14]. Die weltweite Prävalenz der selbst berichteten, symptomatischen oder radiologisch diagnostizierten Kniegelenksarthrose wurde in einer gepoolten Schätzung über zahlreiche Studien und Länder auf weltweit etwa 16 % bei Personen über 15 Jahren und auf 22,9 % bei Personen über 39 Jahren geschätzt, mit maximaler Heterogenität durch starke Schwankungen der Schätzer je nach Land, Feststellung der Erkrankung und Studie [15]. Für Deutschland schätzt eine Studie aus dem Jahr 2018 [16] basierend auf repräsentativen Versichertendaten der BARMER Krankenkasse die Prävalenz der diagnostizierten Kniegelenksarthrose bei Personen über 60 Jahren auf insgesamt 15,6 %. 12,1 % hatten nur eine Kniegelenksarthrose und 3,5 % hatten eine Knie- und eine Hüftarthrose. Am höchsten lag die Prävalenz im Alter zwischen 80 und 89 Jahren (22,8 %) und sie lag bei Frauen höher als bei Männern (17,4 % versus 12,5 %) [16].

Risikofaktoren für die Arthrose des Kniegelenks sind damit zum einen das zunehmende Alter und das weibliche Geschlecht, unter anderem begründet durch die hormonelle Umstellung in der Menopause. Außerdem können Verletzungen des Kniegelenks oder Eingriffe am Kniegelenk das Risiko für eine Kniegelenksarthrose erhöhen, ebenso wie Lifestyle-Faktoren wie vor allem Alkohol- und Nikotin-Konsum. Häufigste Begleiterkrankung und gleichzeitig auch Risikofaktor für eine Kniegelenksarthrose ist Übergewicht, insbesondere Adipositas [2,3].

## 1.3 Rationale für die IGeL

Kniegelenksarthrose kann über die Zeit sehr schmerzhaft werden und die Beweglichkeit zunehmend einschränken. Heilen lässt sich die Erkrankung nicht. Eine Therapie, die die Schmerzen lindert oder die Beweglichkeit möglichst lange erhält, wäre daher hilfreich. Hauptmerkmal der Arthrose ist der Abbau des Gelenkknorpels. Im Gelenkknorpel eingebunden ist die Gelenkflüssigkeit. Die Gelenkflüssigkeit sorgt für die Gleitfähigkeit und die Schmiereigenschaften des Knorpels im Kniegelenk. Hyaluronsäure ist ein natürlicher Bestandteil der Gelenkflüssigkeit. Ärztinnen und Ärzte der Allgemeinmedizin und Orthopädie in Deutschland bieten Patientinnen und Patienten mit Beschwerden als IGeL Injektionen von Hyaluronsäure ins Kniegelenk an, sogenannte intraartikuläre Injektionen. Diese Injektionen von Hyaluronsäure werden auch als Viskosupplementation bezeichnet. Die intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure soll die Gelenkflüssigkeit „auffüllen“ und so die Folgen des Abbaus des Gelenkknorpels lindern: indem sie die Gleitfähigkeit des Knorpels verbessert und Schmerzen reduziert.

Der IGeL-Report 2024 berichtet, dass die intraartikuläre Hyaluronsäure-Injektion zu den zehn umsatzstärksten IGeL mit einem Jahresumsatz von etwa 62 Millionen Euro gehört [17]. Die Befragung einer Krankenkasse ergab, dass 25 % der Patientinnen und Patienten mit Kniegelenksarthrose in den letzten 12 Monaten eine Hyaluronsäure-Injektion in Anspruch genommen haben [18].

Die intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure bei Kniegelenksarthrose ist keine GKV-Leistung. Für Hyaluronsäure-Injektionen, die als Arzneimittel zugelassen sind, gelten die

Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse zu Antiarthrotika und Chondroprotektiva, die in Anlage III, Ziffer 9, zur Arzneimittel-Richtlinie geregelt sind [19,20]. Eine Verordnung von verschreibungspflichtigen Hyaluronsäure-Injektionen zulasten der GKV ist somit grundsätzlich ausgeschlossen. Hyaluronsäure Injektionen, die als Medizinprodukte deklariert sind, werden ebenfalls nicht von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet. Die Krankenkassen zahlen dagegen unter anderem Medikamente gegen Schmerzen und Entzündungen, Physiotherapie oder Akupunktur. Auch die Kosten für eine Operation für einen Kniegelenkersatz tragen die gesetzlichen Krankenkassen.

## 1.4 Beschreibung der IGel

Bei der intraartikulären Injektion von Hyaluronsäure wird unter lokaler Betäubung Hyaluronsäure in den Gelenkspalt des Knies gespritzt. Je nach Präparat soll eine einmalige Behandlung erfolgen oder die Behandlung 3- bis 5-mal in wöchentlichen Abständen wiederholt werden. Mehrere Behandlungszyklen sind möglich, dazwischen sollen mindestens 6 Monate liegen.

Die Behandlung soll die wegen der Arthrose verringerte Konzentration der körpereigenen Hyaluronsäure ersetzen. Daher kommt die Bezeichnung „Viskosupplementation“, die für diese Behandlung ebenfalls verwendet wird. Mithilfe seiner Zähflüssigkeit (Viskosität) und seiner Fähigkeit Wasser zu binden, soll das zugeführte Hyaluron die Symptome der Kniegelenksarthrose lindern, vor allem Schmerzen.

### Hyaluronsäure-Produkte

Hyaluron-Präparate werden sowohl als Arzneimittel als auch als Medizinprodukte angeboten. Die Eingruppierung hängt davon ab, welches Wirkprinzip der Hersteller in den Vordergrund stellt: pharmakologisch (etwa entzündungshemmende Wirkung, dann Arzneimittel) oder physikalisch (schmierende, stoßdämpfende Wirkung, dann Medizinprodukt). In Deutschland sind für die vorliegende Indikation Hyaluronsäure-Präparate sowohl als Arzneimittel als auch als Medizinprodukte auf dem Markt.

### Nebenwirkungen

Hyaluronsäure-Präparate wurden früher ausschließlich auf Grundlage von Hühnereiweiß aus Hahnenkämmen gewonnen. Heute wird Hyaluronsäure auch biotechnologisch durch Fermentation produziert. Mit der genetischen Produktion wurde das Allergierisiko gegen Hühnereiweiß gesenkt.

Als invasive Maßnahme ist die intraartikuläre Injektion mit Risiken verbunden wie zum Beispiel Gelenkschwellungen, Ergüssen und Gelenkschmerzen bis hin zu Gelenkinfektionen.

In Fachinformationen zu den Präparaten werden folgende mögliche Nebenwirkungen (mit Häufigkeitsangabe) gelistet:

- Schmerzen, Hitzegefühl, Rötungen und Schwellungen im Bereich des behandelten Gelenkes (selten)
- örtliche und allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen wie Fieber, Schüttelfrost, Ödeme, Hautreaktionen, Atemnot, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum Kreislaufkollaps (sehr selten)
- anaphylaktische Reaktionen (sehr selten)

## 1.5 Kosten

Die Bepreisung der Hyaluronsäure-Präparate erfolgte basierend auf den aktuellen Informationen der Roten Liste (Rote Liste (rote-liste.de), Stand: Juni 2025). Je nach Präparat empfehlen die Hersteller, die Behandlung mehrfach zu wiederholen, etwa 3–5-mal in wöchentlichen Abständen. Einige Präparate werden aber nur ein oder zwei Mal gegeben. Außerdem können die Behandlungen im Abstand von mindestens 6 Monaten wiederholt werden.

Der Preis, der in der Fachinformation (www.fachinfo.de) als Arzneimittel gelisteten Hyaluronsäure-Injektionen, beträgt zwischen 50 und 60 Euro pro Injektion bei 5-maliger Gabe.

Die Preise für Hyaluronsäure-Injektionen als Medizinprodukte variieren stark in Abhängigkeit von der Dosierung des Wirkstoffs in der Injektionslösung und der empfohlenen Häufigkeit der Gabe. Die Preise der Produkte, die 3- bis 5-malig injiziert werden, liegen im Durchschnitt bei etwa 52 Euro und in einer Spanne zwischen 35 und 100 Euro pro Injektion. Die Preise der höherdosierten Ein oder Zweimal-Injektionen liegen im Durchschnitt bei etwa 250 Euro und in einer Spanne zwischen 100 und 360 Euro pro Injektion.

Unter Berücksichtigung der in der roten Liste notierten Preise für Hyaluronsäure-Produkte liegen die Kosten für die Produkte damit im Durchschnitt etwa zwischen 200 und 280 Euro (bei einer bis fünf Injektionen).

Zu den Kosten für die Arzneimittel/Medizinprodukte selbst addieren sich die Kosten für die Injektion durch die Ärztin bzw. den Arzt. Die Injektions-Leistung wird nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) über die Ziffer 255 abgerechnet, was bei Abrechnung des 2,3-fachen Satzes einem Preis von 12,74 € entspricht. Entsprechend liegt die lokale Betäubung bei Abrechnung des 2,3-fachen Satzes bei 8,18 €. In Tabelle 2 sind jeweils die 1-fachen Sätze in Euro dargestellt. Je nach Einzelfall können durch die behandelnde Ärztin oder den Arzt weitere Beratungen oder körperliche Untersuchungen abgerechnet werden (siehe Tabelle 2).

Die Gesamtkosten der Behandlung in einem Behandlungszyklus liegen damit – abhängig von der Anzahl und der Dosierung der Injektionen – im Durchschnitt etwa zwischen ca. 220 und 300 Euro. Sie können aber je nach Injektionsprodukt auch mehr als 500 Euro betragen.

**Tabelle 2: Kostenübersicht der IGeL (ohne Kosten für Hyaluronsäure-Produkte)**

Bezeichnung der GOÄ-Ziffer	GOÄ-Ziffer	Betrag 1-facher Satz (€)*
Injektion, intraartikulär oder perineural	255	5,54
Leitungsanästhesie, perineural – auch nach Oberst –	493	3,56
Beratung – auch mittels Fernsprecher	1	4,66
Symptombezogene Untersuchung	5	4,66
* Der sogenannte GOÄ Steigerungsfaktor darf bei ärztlichen Leistungen gemäß § 5 Abs. 1 GOÄ zwischen 1,0 und 2,3 liegen. Ein höherer Steigerungsfaktor bis zum 3,5-fachen Satz ist mit einer für die Patientinnen und Patienten nachvollziehbaren Begründung möglich. Unter bestimmten Bedingungen können auch darüberhinausgehende Honorarvereinbarungen getroffen werden [21].		

## 1.6 Projekthistorie

Die Erstbewertung des Themas wurde am 14.05.2014 veröffentlicht. Die erneute Bewertung erfolgte im Rahmen der regelmäßigen Aktualisierung.

## 2 Methoden

### 2.1 Grundsätzliche Darstellung des methodischen Vorgehens

Die Evidenzrecherche und -bewertung im IGeL-Monitor erfolgt in einem gestuften Vorgehen:

In der ersten Stufe wird nach systematischen Übersichtsarbeiten (SR) oder Health Technology Assessments (HTA) gesucht. Sollte eine geeignete systematische Übersichtsarbeit oder ein geeigneter HTA-Bericht identifiziert werden, der die Fragestellung bereits behandelt hat, wird diese Publikation als Leitreview herangezogen. Dieser Leitreview bildet die Basis des Evidenzberichtes. Sollten mehrere geeignete systematische Übersichtsarbeiten oder HTA-Berichte gefunden werden, wird unter Berücksichtigung von festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 2.4) der am besten geeignete Bericht als Leitreview ausgewählt. Sollte ein Leitreview nicht die gesamte interessierende Fragestellung abdecken, können auch mehrere Leitreviews ausgewählt werden, die dann jeweils für die einzelnen Teilaspekte der Fragestellung herangezogen werden.

In der zweiten Stufe wird nach weiteren Primärstudien zur interessierenden Fragestellung gesucht. Grundsätzlich erfolgt eine solche Recherche, um Primärstudien zu identifizieren, die nach der Recherche des Leitreviews veröffentlicht wurden. Darüber hinaus erfolgt eine ergänzende Recherche nach Primärstudien, wenn durch ein oder mehrere Leitreviews nicht die gesamte interessierende Fragestellung beantwortet werden kann.

Falls im ersten Schritt keine als Leitreview geeignete Publikation identifiziert wurde, erfolgt die Bewertung auf Basis von Primärstudien, sofern geeignete Primärstudien identifiziert werden können.

Schließlich wird der gesamte zu einer Fragestellung identifizierte Evidenzkörper in Bezug auf die festgelegten Endpunkte zu Nutzen und Schaden betrachtet und, wie in Abschnitt 0 beschrieben, ein endpunktübergreifendes Fazit erstellt.

Ergänzend wird eine fokussierte Leitlinienrecherche durchgeführt, deren Ergebnisse dargestellt werden, um die IGeL-Bewertung in den fachärztlichen Kontext zu setzen. Die Empfehlungen der Leitlinien fließen nicht mit in die Bewertung ein.

### 2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien

Folgende Kriterien für den Einschluss von systematischen Übersichtsarbeiten und HTA in die Bewertung wurden festgelegt und sind in Tabelle 3 zusammenfassend aufgeführt.

#### **E1: Population**

Für die Bewertung wurden systematische Übersichtsarbeiten und Studien recherchiert, die erwachsene Personen mit Kniegelenksarthrose (Gonarthrose) eingeschlossen haben.

#### **E2: Intervention**

Als Intervention galt die intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure (IAHA) und deren Derivaten (Viskosupplementation).

**E3: Kontrollintervention**

Als Kontrollintervention galt die intraartikuläre Injektion von Placebo, keine Intervention oder die Scheininjektion.

**E4: Endpunkte**

Für die vorliegende Bewertung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet: Veränderung des Schmerzes; Veränderung der Gelenkfunktion, unerwünschte Ereignisse.

**E5: Setting**

Da IGeL in der vertragsärztlichen Versorgung angeboten werden, wurden Publikationen eingeschlossen, die in der ambulanten Versorgung durchgeführt wurden oder auf diese übertragbar waren.

**E6: Studiendesign**

Um den Nutzen einer medizinischen Maßnahme zu bewerten, liefern methodisch adäquat durchgeführte randomisierte kontrollierte Studien (RCT) die zuverlässigsten Ergebnisse, da sie mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für die vorliegende Fragestellung sind RCT grundsätzlich möglich. Daher wurden für die vorliegende Bewertung systematische Übersichtsarbeiten auf Basis von RCT sowie RCT als relevant betrachtet und in die Bewertung eingeschlossen.

Zur Vermeidung von Verzerrungen durch den Einschluss kleiner Studien (Small Study-Effekt) wurden nur Studien eingeschlossen, die eine Studiengröße von mindestens 100 Teilnehmern pro Gruppe haben.

**E7: Suchzeitraum**

Die Recherche für systematische Übersichtsarbeiten und HTA erfolgte als Update basierend auf der Erstbewertung des Themas ab Februar 2012. Die ergänzende Recherche nach RCTs wurde auf den Publikationszeitraum ab September 2021 begrenzt.

**E8: Sprache**

Deutsch und Englisch

**E9: Publikationstyp**

Vollpublikation, Vollpublikation verfügbar; keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation.

**E10: Qualität systematischer Übersichtsarbeiten**

Es wurden systematische Übersichten eingeschlossen, die eine moderate oder hohe Qualität nach AMSTAR 2 aufweisen.

Es wurden RCT eingeschlossen, die Ergebnisse zu Endpunkten berichten, die auf mindestens 70 % der in der Auswertung einzuschließenden Studienteilnehmenden basieren. Werden weniger Patientinnen und Patienten in der Analyse berücksichtigt, erscheint das Verzerrungspotential als zu groß, sodass die Ergebnisse nicht mehr aussagekräftig sind.

**Tabelle 3: Einschlusskriterien für den Selektionsprozess**

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Erläuterung</b>
<b>E1</b>	erwachsene Personen mit Kniegelenksarthrose (Gonarthrose)
<b>E2</b>	intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure (IAHA) und deren Derivaten (Viskosupplementation)
<b>E3</b>	intraartikuläre Injektion von Placebo, keine Intervention, Scheininjektion
<b>E4</b>	Veränderung des Schmerzes; Veränderung der Gelenkfunktion, unerwünschte Ereignisse
<b>E5</b>	ambulante Versorgung
<b>E6</b>	Als Basis der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten sowie für die ergänzende Recherche: RCT mit mindestens 100 Teilnehmenden pro Gruppe
<b>E7</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ systematische Übersichten: ab 01.02.2012</li> <li>▪ RCT: ab 01.09.2021</li> </ul>
<b>E8</b>	Deutsch oder Englisch
<b>E9</b>	Vollpublikation, keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation
<b>E10</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ systematische Übersichten: moderate oder hohe Qualität nach AMSTAR 2</li> <li>▪ RCT: Auswertungen für mindestens einen Endpunkt beruht auf 70 % der in der Auswertung einzuschließenden Studienteilnehmer</li> </ul>

## 2.3 Recherche

Die letzte Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Health Technology Assessments erfolgte am 21.05.2025.

Es wurden ergänzende systematische Recherchen nach aktuellen Primärstudien durchgeführt. Die letzte Recherche erfolgte am 06.06.2025.

Folgende Informationsquellen wurden für die Recherche genutzt:

### **Für systematischen Übersichtsarbeiten**

Medline via Pubmed und Epistemonikos

### **Für Primärstudien**

Medline via Pubmed

### **Weitere Informationsquelle für systematische Übersichten und Primärstudien**

Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten

Die Rechercheprotokolle sind in Anhang 2 dargestellt.

## 2.4 Selektion und Bewertung relevanter Übersichtsarbeiten bzw. Primärstudien

Die Selektion relevanter systematischer Übersichtsarbeiten bzw. Primärstudien erfolgte im Titel-/ Abstract-Screening durch zwei Personen unabhängig voneinander. Im Fall abweichender Einschätzungen wurde Einigung durch Konsens erzielt. Das Volltextscreening erfolgte durch eine Person, eine zweite Person hat den Ein- und Ausschluss der systematischen Übersichten in Kenntnis der Entscheidungen des ersten Reviewers geprüft. Im Fall abweichender Einschätzungen wurde Einigung durch Konsens erzielt. Zur Bewertung der methodischen Qualität wurden alle relevanten systematischen Übersichtsarbeiten einer Qualitätsbewertung mit dem AMSTAR 2-Tool (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews) unterzogen [22]. Die AMSTAR 2-Bewertung erfolgte durch eine Person, eine zweite Person hat die Bewertung anhand der Volltexte geprüft. Im Fall abweichender Einschätzungen wurde Einigung durch Konsens erzielt.

AMSTAR 2 ist ein Instrument zur Bewertung der methodischen Qualität von systematischen Übersichtsarbeiten zu Interventionsstudien, die auf Basis von randomisierten kontrollierten Interventionsstudien (RCT) oder nicht-randomisierten kontrollierten Interventionsstudien (NRSI) erstellt wurden. Das Tool besteht aus 16 Fragen, die in einer Checkliste abgefragt werden. Dabei sind für alle Fragen die Antwortoptionen „ja“/ „nein“ möglich, für einige Fragen darüber hinaus „teilweise ja“ („partial yes“), „enthält nur RCTs“ („includes only RCTs“), „enthält nur NRSI“ („includes only NRSI“) oder „keine Meta-Analysen durchgeführt“ („no meta-analysis conducted“). Durch die Bewertung können die Qualität der systematischen Übersicht und das Vertrauen in die Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit abgeleitet werden. Das Vertrauen kann dabei entweder als „hoch“, „moderat“, „niedrig“ oder „kritisch niedrig“ eingestuft werden [22].

Shea et al. 2017 [22] schlagen die AMSTAR 2-Fragen 2, 4, 7, 9, 11, 13 und 15 als sogenannte kritische Fragen vor. Bei Beantwortung einer dieser Fragen mit „nein“ wird das Vertrauen in die Ergebnisse auf „niedrig“ herabgestuft. Bei Beantwortung von zwei oder mehr dieser Fragen mit „nein“ wird das Vertrauen in die Ergebnisse auf „kritisch niedrig“ herabgestuft.

Zur Festlegung des Leitreviews wurden folgenden Kriterien berücksichtigt:

- Übereinstimmung der Fragestellung
- Umfang des Studienpools
- Methodische Qualität
- Aktualität

Der ausführliche Auswahlprozess ist in Anhang 3 dargestellt.

Um die Aussagesicherheit der randomisierten kontrollierten Studie einschätzen zu können, wurde das Verzerrungspotential endpunktspezifisch bewertet. Dazu wurde das revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2-Tool) verwendet, das für jeden Endpunkt von Interesse eine Einschätzung zum Verzerrungsrisiko in fünf verschiedenen Domänen (Randomisierungsprozess, Abweichungen von der vorgesehenen Intervention, fehlende Endpunktwerte, Endpunktmessung, selektives Berichten) sowie eine Gesamteinschätzung zum Verzerrungsrisiko des jeweiligen Endpunkts vorsieht. Als Bewertungsoptionen stehen der begutachtenden Person im RoB 2-Tool die Einschätzungen niedriges

Verzerrungspotential, Bedenken bezüglich des Verzerrungspotentials sowie hohes Verzerrungspotential zur Verfügung [23,24].

## 2.5 Datenextraktion und -synthese

Die Datenextraktion erfolgte durch eine Person in standardisierte Tabellen, eine zweite Person hat die Extraktion anhand der Volltexte geprüft. Die Ergebnisse des Leitreviews und der einzelnen Studien wurden nach Vergleich gruppiert und je Endpunkt und Zeitpunkt tabellarisch beschrieben. Lagen Bewertungen zur Qualität der Evidenz zu Ergebnissen des Leitreviews vor, die mittels der GRADE-Methodik (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) erstellt wurden, wurden diese mit aufgeführt [25]. Die möglichen Abstufungen lauten: hoch, moderat, niedrig und sehr niedrig.

Es war vorgesehen, sofern möglich, für jeden Vergleich, Endpunkt und Zeitpunkt, sofern sinnvoll, eine Meta-Analyse durchzuführen, um die Ergebnisse der im Leitreview eingeschlossenen und neu identifizierten Einzelstudien quantitativ zusammenzufassen. Hierbei sollte der Methodik des Leitreviews gefolgt werden. Für stetige Zielgrößen sollten die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) als Effektschätzer berechnet und mit einem 95 % - Konfidenzintervall (95 % - KI) angegeben werden. Werte  $< 0$  stellten dabei bei Messgrößen, bei denen höhere Werte schlechter sind, einen Vorteil der intraartikulären Hyaluronsäure-Injektion gegenüber der Kontrollintervention dar. Werte  $> 0$  stellten bei Messgrößen, bei denen höhere Werte besser sind, einen Vorteil der intraartikulären Hyaluronsäure-Injektion gegenüber der Kontrollintervention dar. Für dichotome Werte sollten Quotenverhältnisse (engl. Odds Ratios, OR) oder Relative Risiken (RR) als Effektschätzer berechnet und mit einem 95 % - Konfidenzintervall angegeben werden. Bei Schadensendpunkten stellen Werte  $< 1$  einen Vorteil der Therapie gegenüber der Kontrollintervention dar, bei Nutzenendpunkten hingegen Werte  $> 1$ . Die Ergebnisse sind statistisch signifikant, wenn sowohl die obere als auch die untere Grenze des 95 % - KI jenseits der 0 bzw. 1 liegen. Vorliegend wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Bei statistisch signifikanten Ergebnissen wurde die klinische Relevanz der Ergebnisse bewertet. Die Bewertung erfolgte in Anlehnung an die Allgemeinen Methoden des IQWiG [26]: Bei stetigen Zielgrößen wurde der Effekt als klinisch relevant bewertet, wenn das 95 %-KI für die SMD bei negativen Werten vollständig unterhalb von  $-0,2$  und bei positiven Werten oberhalb von  $0,2$  lag. Bei Responderanalysen mit adäquatem Responsekriterium, wie z. B. der Ansprechrage, wurde die klinische Relevanz bereits beim Vorliegen statistischer Signifikanz als gegeben betrachtet. Bei anderen binären Zielgrößen erfolgte eine inhaltliche Bewertung der klinischen Relevanz.

Bei der Bewertung der statistischen Heterogenität zwischen den Studien wurde der Vorgehensweise des Leitreviews gefolgt. Die statistische Heterogenität zwischen den Studien wurde dann als auffällig angesehen, wenn der Wert für  $\tau^2$  größer  $0,09$  (kontinuierliche Endpunkte) beziehungsweise größer  $0,16$  (binäre Endpunkte) war. Die  $\tau^2$ -Statistik nach Spiegelhalter et al. 2004 hat einen Wertebereich von  $0$  bis  $> 1$ , wobei  $\tau^2 = 0$  keine auffällige Heterogenität bedeutet und ab  $\tau^2 = 0,09$  (kontinuierliche Endpunkte) beziehungsweise  $0,16$  (binäre Endpunkte) mindestens von moderater Heterogenität ausgegangen wird [27].

Auf Basis der Effektrichtung, statistischen Signifikanz sowie Relevanz der Ergebnisse wurden die Ergebnisse wie folgt zusammengefasst (für die Therapie gegenüber dem jeweiligen Vergleich):

- Vorteil: statistisch signifikanter positiver Effekt, Relevanz gegeben
- Nachteil: statistisch signifikanter negativer Effekt, Relevanz gegeben
- weder Vorteil noch Nachteil: statistisch signifikanter Effekt, Relevanz nicht gegeben oder kein statistisch signifikanter Effekt.

In der abschließenden Betrachtung der Evidenz zum Nutzen und Schaden (siehe Kapitel 0) erfolgte eine inhaltliche Abwägung, falls es Unterschiede zwischen dem Ergebnis für das Ende der Nachbeobachtungszeit und dem Ergebnis am Ende der Behandlung gab.

## 2.6 Empfehlungen aus aktuellen Leitlinien

Um die Bewertung in den Kontext der medizinischen Empfehlungen relevanter Leitlinien zu bringen, wurde eine fokussierte Leitlinienrecherche durchgeführt. Dafür wurde auf den folgenden Webseiten recherchiert: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Guidelines International Network (GIN), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) und Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)/U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF).

Dargestellt wurden alle identifizierten Leitlinien, die den folgenden Kriterien entsprachen:

- stammen aus Deutschland oder aus Mitgliedsstaaten der Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) und sind damit auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar
- nicht älter als 5 Jahre alt
- evidenzbasierte Leitlinie (systematische Literaturrecherche, Empfehlungen sind mit einem Evidenzlevel und / oder Empfehlungsgrad gekennzeichnet)
- nachvollziehbares Klassifizierungsschemata der Evidenz- und / oder Empfehlungseinstufung
- als gültig gekennzeichnet / Überarbeitungsdatum nicht überschritten
- Publikationssprache: Deutsch oder Englisch

In Bezug auf deutsche Leitlinien wurden auch nicht-evidenzbasierte Leitlinien und / oder ältere (> 5 Jahre) Leitlinien, sofern sie sich nicht in Überarbeitung befanden, eingeschlossen. Die Ergebnisse der Leitlinienrecherche flossen nicht in die Bewertung der IGeL ein.

Die Recherche nach Leitlinien erfolgte am 10.06.2025.

## 2.7 Erstellung des Fazits

Zur Erstellung des Fazits wurden alle Ergebnisse zu Nutzen und Schaden zusammengefasst und es erfolgte eine Bilanzierung. Dabei kann diese Bewertung zu einem der folgenden Ergebnisse gelangen:

- „positiv“: Es gibt Belege für einen Nutzen und keine Hinweise auf einen möglichen Schaden.
- „tendenziell positiv“: Es gibt entweder Hinweise auf einen Nutzen und keine Hinweise auf einen Schaden oder Belege für einen Nutzen und Hinweise auf einen Schaden. In beiden Fällen überwiegt der Nutzen den Schaden.
- „unklar“: es gibt jeweils keine Hinweise auf Nutzen und Schaden, es gibt Hinweise auf einen Nutzen und einen Schaden, es gibt Belege für einen Nutzen und einen Schaden
- „tendenziell negativ“: Es gibt entweder Hinweise auf einen Schaden und keine Hinweise auf einen Nutzen oder Belege für einen Schaden aber nur Hinweise auf einen Nutzen. In beiden Fällen überwiegt der Schaden den Nutzen.
- „negativ“: Es gibt keine Hinweise auf einen Nutzen aber Belege für einen Schaden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Ergebnisse der Recherchen

In den Recherchen nach systematischen Übersichtsarbeiten und Health Technology Assessments (HTA) wurden 228 Treffer erzielt. Nach dem Selektionsprozess verblieben zwei relevante systematische Übersichtsarbeiten, die als relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet wurden (siehe Abbildung 1).

Durch die ergänzenden Recherchen nach Primärstudien wurden 245 Treffer erzielt. Nach dem Selektionsprozess verblieb keine Studie/Publikation, die als relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet wurde (siehe Abbildung 2).

Die Liste der im Volltext gesichteten und dann ausgeschlossenen Studien ist im Anhang 1 dargestellt.

**Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA**

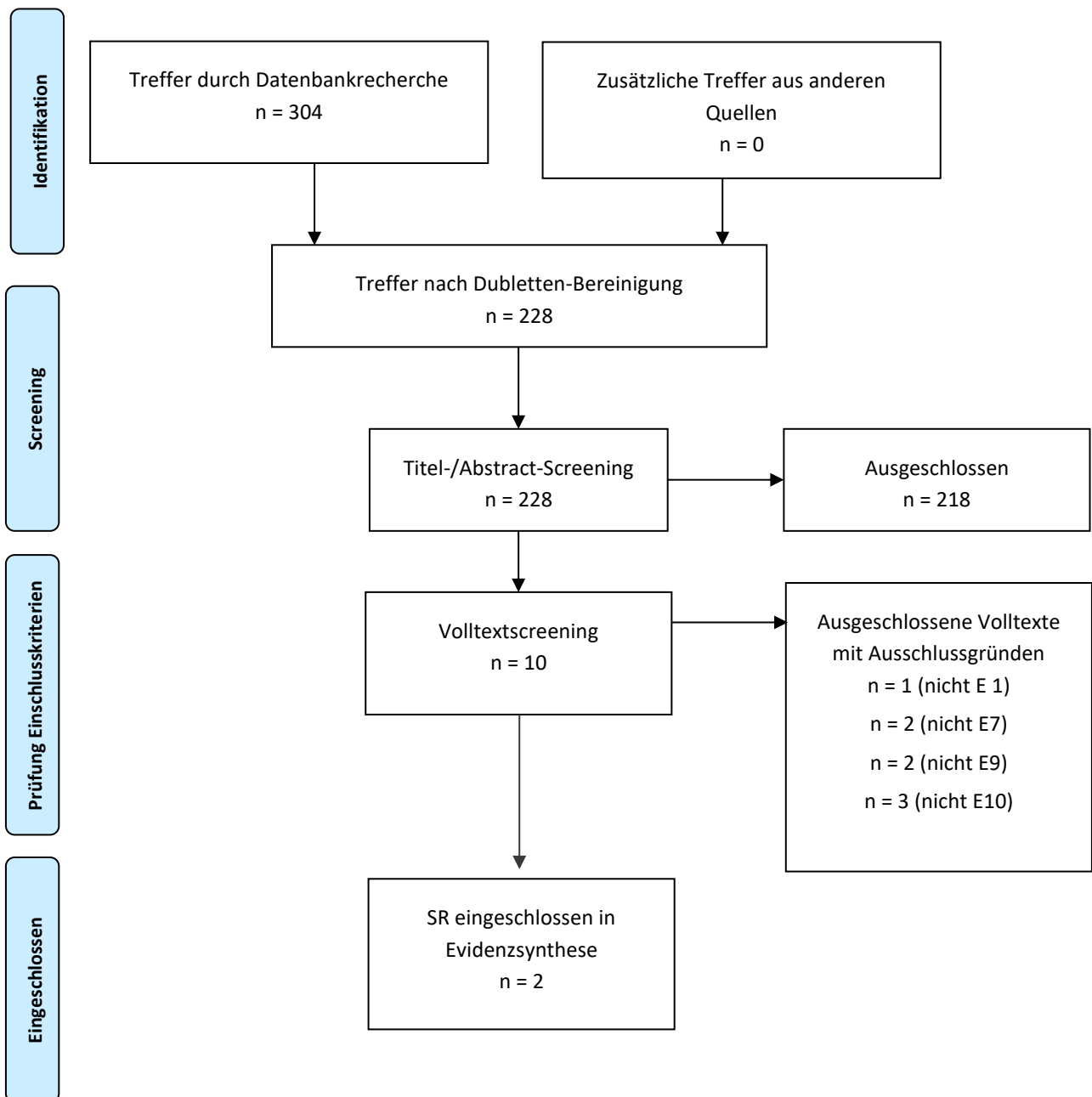
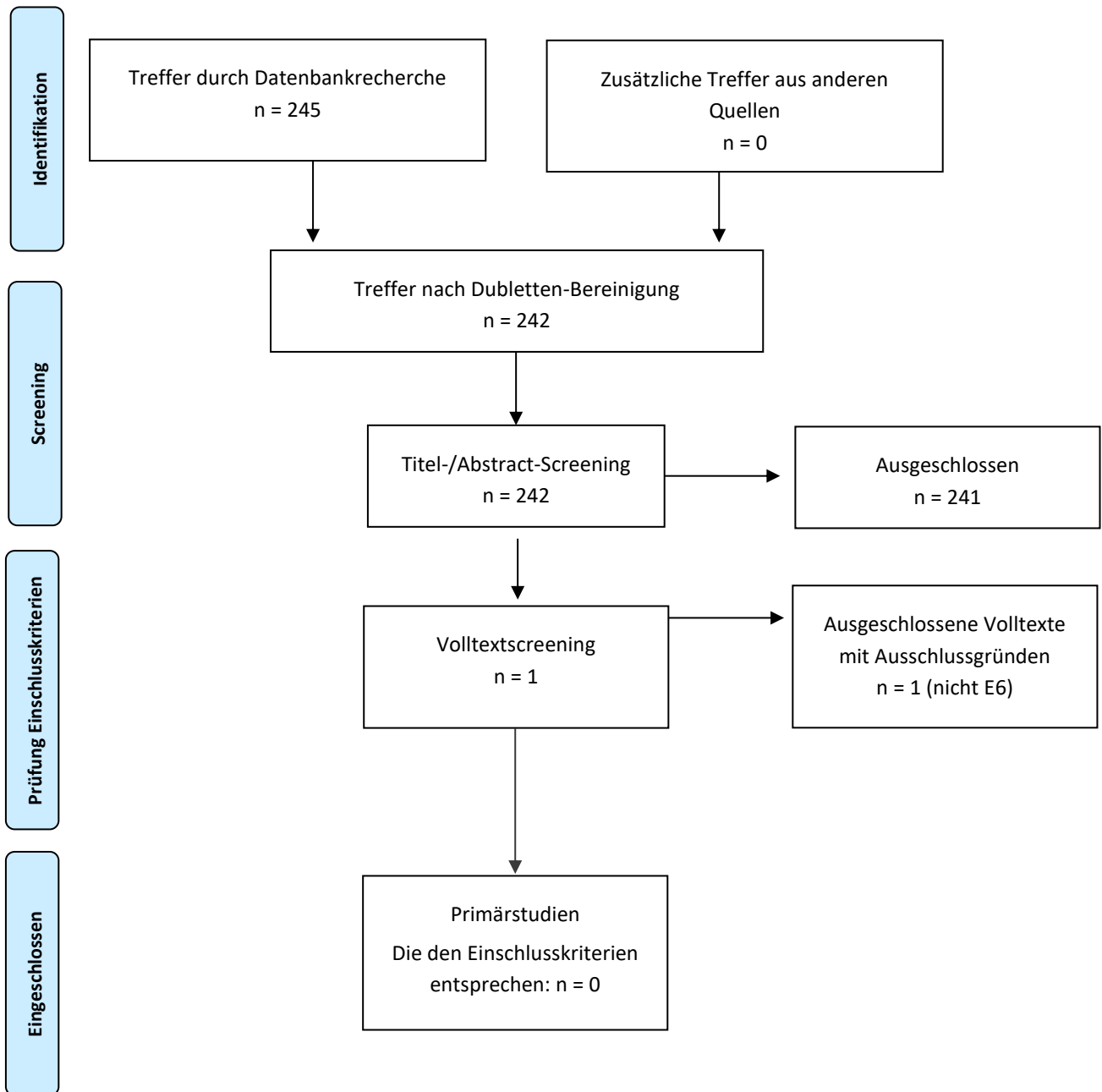


Abbildung 2: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien



## 3.2 Datenbasis der IGeL-Bewertung

### 3.2.1 Relevante systematische Übersichtsarbeiten

Es wurden zwei relevante systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die potenziell als Grundlage für die vorliegende Bewertung in Frage kamen. Die Charakteristika sind in Tabelle 4 dargestellt.

Die Ergebnisse der identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten basieren auf insgesamt 43 Primärstudien. Pereira et al. 2022 [28] hat 169 Studien eingeschlossen, die metaanalytische Auswertung jedoch auf Studien beschränkt, die mindestens 100 Studienteilnehmende pro Gruppe eingeschlossen haben (n = 25). Miller et al. 2021 [29] hat 35 Studien eingeschlossen. Eine detaillierte Auflistung des in den systematischen Übersichten für die Metaanalysen herangezogenen Studienpools erfolgt in Tabelle 5.

**Tabelle 4: Charakteristika der potenziellen Leitreviews**

Systematische Übersichtsarbeit/HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
<p><b>Pereira et al. 2022</b></p> <p>Pereira TV, Jüni P, Saadat P et al. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. <i>Bmj</i> 2022; 378: e069722. <a href="https://dx.doi.org/10.1136/bmj-2022-069722">https://dx.doi.org/10.1136/bmj-2022-069722</a>.</p>	<p><b>Fragestellung</b></p> <p>Bewertung der Wirksamkeit und der Sicherheit von Hyaluronsäure-Injektionen bei Kniegelenksarthrose</p> <p><b>Population</b></p> <p>Patienten mit klinisch oder radiologisch bestätigter Kniegelenksarthrose</p> <p><b>Intervention</b></p> <p>intraartikuläre Injektion eines Hyaluronsäure-Präparats oder -Derivats</p> <p><b>Kontrolle</b></p> <p>Placebo (Kochsalzlösung, auch mit vernachlässigbar geringer Hyaluronsäure -Konzentration) oder keine Intervention</p> <p><b>Endpunkte</b></p> <p>Schmerzen, Funktion, schwere unerwünschte Ereignisse<sup>a</sup></p>	<p><b>Studiendesign</b></p> <p>randomisierte und quasi-randomisierte kontrollierte Studien</p> <p><b>Einschränkungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Studienpopulation muss zu mindestens 75 % den Einschlusskriterien entsprechen</li> <li>▪ Studie muss mindestens 1 der untersuchten Endpunkte berichten</li> </ul>	<p>Quellen: Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); zusätzlich Identifikation von Studien aus Studien aus weiteren Publikationen (z. B. aus Dissertationen, Büchern, Konferenz-Abstracts, Studienregistern/Zulassungsunterlagen)</p> <p>Suchzeitraum: bis 11.09.2021</p> <p>keine Einschränkungen der Recherche</p> <p>Suchstrategie: MeSH-Terms, Textwort-Suche</p> <p>Studien-Selektion: Titel-/Abstract- und Volltext-Screening jeweils durch 2 unabhängige Reviewer</p>	<p>Bewertungsinstrument: Cochrane-Instrument zur Bewertung des Verzerrungsrisikos (The Cochrane Risk of Bias Tool, ROB 2.0 für die Studien, die in den Meta-Analysen enthalten sind und ROB 1.0 für alle anderen Studien)</p> <p>Bewertung der Studienqualität durch 2 unabhängige Reviewer, Konsens durch Diskussion untereinander oder mit 3. Reviewer</p>	<p>Meta-Analysen mit Daten aus Studien mit mindestens 100 Patienten pro Gruppe</p> <p>Ein klinisch relevanter Gruppenunterschied wurde bei einer standardisierten Mittelwerts-Differenz von mindestens 0,37 abgeleitet.</p> <p>Fazit der Studienautoren: Starke Evidenz, die eine statistisch signifikante Schmerzverringerung durch Hyaluronsäure-Injektionen zeigt. Effekt ist jedoch nicht klinisch relevant. Starke Evidenz, die ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse in der Gruppe mit Hyaluronsäure-Injektionen zeigt.</p>

Systematische Übersichtsarbeit/HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
<p><b>Miller et al. 2021</b></p> <p>Miller LE, Bhattacharyya S, Parrish WR et al. Safety of Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Involving More than 8,000 Patients. <i>Cartilage</i> 2021; 13(1_suppl): 351s-363s. <a href="https://dx.doi.org/10.1177/1947603519888783">https://dx.doi.org/10.1177/1947603519888783</a>.</p>	<p><b>Forschungsziel</b> Bewertung der Sicherheit von intraartikulärer Hyaluronsäure bei Patienten mit symptomatischer Kniegelenksarthrose</p> <p><b>Population</b> Patienten mit symptomatischer Kniegelenksarthrose</p> <p><b>Intervention</b> intraartikuläre Hyaluronsäure-Injektionen</p> <p><b>Kontrolle</b> intraartikuläre Kochsalzlösung</p> <p><b>Endpunkte</b> unerwünschte Ereignisse, lokale unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche und auf unerwünschte Ereignisse bezogene Studienabbrüche</p>	<p><b>Studiendesign</b> randomisierte kontrollierte Studien</p> <p><b>Einschränkungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mindestens 30 Patienten pro Gruppe (um Verzerrungsrisiken durch kleine Stichproben zu vermeiden)</li> <li>▪ gleiche Behandlungs- und Nachbeobachtungsbedingungen in den Gruppen</li> <li>▪ Ergebnisse für mindestens 1 der Endpunkte werden berichtet</li> <li>▪ Ausschluss von Doppelpublikationen und Studien mit begleitenden chirurgischen Eingriffen</li> </ul>	<p>Quellen: Medline, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Directory of Open Access Journals; zusätzlich Identifikation von Studien durch Screening von Referenzlisten der eingeschlossenen Studien, relevanten Metaanalysen, anderen Quellen (z. B. Abstracts, Internetseiten der „Food and Drug Administration“)</p> <p>Suchzeitraum: bis 31.12.2018</p> <p>keine Einschränkungen der Recherche</p> <p>Suchstrategie: MeSH-Terms, Textwort-Suche</p> <p>Studien-Selektion: Titel-/Abstract Screening durch 2 unabhängige Reviewer</p>	<p>Bewertungsinstrument: Cochrane-Instrument zur Bewertung des Verzerrungsrisikos (The Cochrane Risk of Bias Tool)</p> <p>Bewertung der Studienqualität durch 2 unabhängige Reviewer, Konsens durch Diskussion</p>	<p>Meta-Analysen</p> <p>Fazit der Studienautoren: Hyaluronsäure-Injektionen sind eine sichere Behandlung von Patienten mit Kniegelenksarthrose.</p> <p>Verglichen mit der Injektion von Kochsalzlösung sind Hyaluron-Injektionen mit einem erhöhten Risiko für leichte vorübergehende lokale Reaktionen verbunden. Keine Hinweise auf Sicherheitsrisiken durch Hyaluronsäure-Injektionen.</p>
<p>a: Ereignisse, die zu einem Krankenhausaufenthalt, einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts, einer anhaltenden oder erheblichen Behinderung, einer angeborenen Anomalie bei den Nachkommen, lebensbedrohlichen Ereignissen oder zum Tod führten</p>					

**Tabelle 5: Studienpool der potenziellen Leitreviews**

Studie/Publication	Miller et al. 2021	Pereira et al. 2022
Altman 1998	x	x
Altman 2004	x	x
Altman 2009	x	x
Arden 2014	x	x
Baltzer 2009	x	x
Brandt, 2001	x	x
Chevalier 2010	x	x
Day 2004	x	x
Dickson 2001 <sup>a</sup>	x	y
Dixon 1988 <sup>a</sup>	x	y
Dougados 1993 <sup>a</sup>	x	y
Hangody 2018	x	x
Henderson, 1994 <sup>a</sup>	x	y
Henrotin 2017 <sup>a</sup>	x	y
Huang 2011	x	x
Huskisson 1999 <sup>a</sup>	x	y
Jorgensen 2010	x	x
Jubb 2003		x
Karlsson 2002a, b <sup>a</sup>	x	y
Ke 2021		x
Kosuwon 2012 <sup>a</sup>	x	y
Lohmander 1996	x	x
Lundsgaard 2008 <sup>a</sup>	x	y
Migliore 2021		x
Neustadt 2005 <sup>a</sup>	x	y

Studie/Publication	Miller et al. 2021	Pereira et al. 2022
Petrella 2002 <sup>a</sup>	x	y
Petrella 2006 <sup>a</sup>	x	y
Petrella 2008a, b <sup>a</sup>	x	y
Petterson 2019	x	x
Pham 2004	x	x
Puhl 1993	x	x
Rolf 2005a <sup>a</sup> , b <sup>a</sup>	x	
Saravanan 2002 <sup>a</sup>	x	
Seikagaku 2001	x	x
Shichikawa 1983	x	x
Strand 2012	x	x
Wobig 1998 <sup>a</sup>	x	
Wu 1997 <sup>a</sup>	x	
NCT00988091 (2012)		x
NCT01372475 (2015)		x
NCT01934218 (2016)		x
NCT02495857 (2018)		x
<sup>a</sup> : Studie mit < 100 Studienteilnehmenden pro Gruppe x: Studie eingeschlossen y: Studie eingeschlossen, aber nicht metaanalytisch ausgewertet		

Die in Tabelle 5 zu Pereira et al. 2022 aufgeführten Studien sind die Studien, die in Metaanalysen ausgewertet wurden (n = 25). Daneben hat Pereira et al. 2022 weitere Studien eingeschlossen (n = 144), die wegen ihrer zu geringen Studiengröße nicht metaanalytisch ausgewertet wurden.

Der Studienpool von Miller et al. 2021 (n = 35) umfasst 11 Studien, die auch in Pereira et al. 2022 eingeschlossen sind, aber nicht metaanalytisch ausgewertet wurden (in der Tabelle mit „y“ gekennzeichnet). Weitere vier Studien aus dem Studienpool von Miller et al. 2021 sind in Pereira et al. 2022 nicht enthalten. Das sind jeweils ältere Studie aus den Jahren 1997 bis 2005; alle Studien haben < 100 Studienteilnehmende pro Gruppe und wären somit nicht in die Metaanalyse von Pereira et al. 2022 eingegangen (Rolf 2005, Sarava 2002, Wobig 1998 und Wu 1997).

Im Pool der von Pereira et al. 2022 metaanalytisch ausgewerteten Studien sind drei Studien und vier unveröffentlichte Studien, die in Miller et al. 2021 nicht eingeschlossen sind. Darunter sind zwei aktuelle Studien aus 2021 (Ke 2021 und Migliore 2021).

### 3.2.2 Bewertung der methodischen Qualität der potenziellen Leitreviews

Alle relevanten systematischen Übersichtsarbeiten, die nach Vergleich der Fragestellungen und des Studienpools als Leitreview für diesen Bericht geeignet schienen, wurden einer Qualitätsbewertung mit dem AMSTAR 2-Instrument unterzogen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt. Die Domänen, die entscheidende Bereiche in Bezug auf die Qualität der systematischen Übersichtsarbeit abbilden, sogenannte kritische Domänen, sind in der Tabelle hervorgehoben.

**Tabelle 6: AMSTAR 2-Bewertung der potenziellen Leitreviews**

Item		Rating	Study	
			Miller et al. 2021 [29]	Pereira et al. 2022 [28]
1	Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes No	Yes	Yes
2	<b>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</b>	<b>Yes</b> <b>Partial Yes</b> <b>No</b>	<b>Partial yes</b>	<b>Partial Yes</b>
3	Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Yes No	Yes	Yes
4	<b>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</b>	<b>Yes</b> <b>Partial Yes</b> <b>No</b>	<b>Partial Yes</b>	<b>Yes</b>
5	Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes No	Yes	Yes
6	Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes No	Yes	Yes
7	<b>Did the review authors justify exclusions?</b>	<b>Yes</b> <b>Partial Yes</b> <b>No</b>	<b>Yes</b>	<b>Yes</b>
8	Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes Partial Yes No	Partial Yes	Partial Yes
9	<b>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</b>	<b>Yes</b> <b>Partial Yes</b> <b>No</b> <b>Includes only NRSI</b>	<b>Yes</b>	<b>Yes</b>
		<b>Yes</b> <b>Partial Yes</b> <b>No</b> <b>Includes only RCTs</b>		

Item		Rating	Study	
			Miller et al. 2021 [29]	Pereira et al. 2022 [28]
10	Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Yes No	Yes	Yes
11	<b>If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</b>	<b>Yes</b> <b>No</b> <b>No meta-analysis conducted</b>	<b>Yes</b>	<b>Yes</b>
12	If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Yes No No meta-analysis conducted	Yes	Yes
13	<b>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?</b>	<b>Yes</b> <b>No</b>	<b>Yes</b>	<b>Yes</b>
14	Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes No	Yes	Yes
15	<b>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</b>	<b>Yes</b> <b>No</b> <b>No meta-analysis conducted</b>	<b>Yes</b>	<b>Yes</b>
16	Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes No	Yes	Yes

AMSTAR 2 Checklist und Manual abrufbar unter <https://amstar.ca/docs/AMSTAR-2.pdf> bzw. <https://amstar.ca/docs/AMSTAR%202-Guidance-document.pdf>

Die Qualität der systematischen Übersicht Pereira et al. 2022 wurde zusammenfassend mit „hoch“, die von Miller et al. 2021 mit „moderat“ bewertet. Beide systematischen Übersichten waren daher einzuschließen.

### 3.2.3 Auswahl eines Leitreviews

Pereira et al. 2022 [28] untersuchen in einem umfassenden und methodisch überzeugenden Ansatz „Schmerz“ als primären und „Funktion des Knies“ sowie „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ als sekundäre Endpunkte. Miller et al. 2021 [29] untersuchten ausschließlich Endpunkte zur Sicherheit intraartikulärer Hyaluronsäure-Injektionen („schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, „unerwünschte Ereignisse“, „lokal auftretende unerwünschte Ereignisse“ sowie „Abbrüche der Studienteilnahme oder Entlassungen von Studienteilnehmern aus der Studie wegen unerwünschter Ereignisse“). Damit bietet Pereira et al. 2022 Ergebnisse zu allen Endpunkten, die für die vorliegende Bewertung relevant sind.

Hinsichtlich des Studienpools unterscheiden sich die beiden systematischen Übersichten erheblich. Pereira et al. 2022 hat mit 169 veröffentlichten und unveröffentlichten Studien und 21.163 randomisierten Studienteilnehmenden wesentlich mehr Studien identifiziert als Miller et al. 2021 mit 35 Studien und 8.078 Studienteilnehmenden. Miller et al. 2021 haben im Unterschied zu Pereira et al. 2022 eine Mindest-Studiengröße von 30 Studienteilnehmenden pro Studienarm als Einschlusskriterium definiert.

Pereira et al. 2022 haben von 169 identifizierten Studien 25 in die metaanalytischen Auswertungen (Hauptanalysen) eingeschlossen. Sie begründen das damit, dass sie in Vorab-Analysen die 169 eingeschlossenen Studien auf einen Small Study-Effekt getestet haben. Für den Endpunkt „Schmerz“ haben sie einen deutlichen Effekt aufgedeckt: Kleine Studien – etwa 25 % der 165 für diesen Endpunkt analysierten Studien – berichteten unplausibel große, aber wenig präzise Effektschätzer. Die Schätzer größerer Studien mit höherer Präzision streuten dagegen eher um den Nulleffekt. Ein ähnliches Bild zeigte sich für den Endpunkt „Funktion“ bei initial 133 ausgewerteten Studien. Insgesamt waren die über alle Studien berichteten Effekte und deren Varianzen sehr heterogen und wiesen eine signifikante Funnel Plot-Asymmetrie auf, was auf einen Publikationsbias als Ursache für den Small Study-Effekt hindeutete. Die Signifikanz des Eggers-Tests zur Bewertung von Publikationsbias lag bei  $< 0,001$ . Pereira et al. 2022 berichten Beispiele großer, registrierter, nicht publizierter Studien (NCT01934218,  $n = 814$ ; NCT01372475,  $n = 800$ ; und NCT00988091,  $n = 596$ ; Einschluss von Patientinnen und Patienten in die Studien beendet in den Jahren 2016, 2013, and 2011); ferner berichten sie von mindestens 12 weiteren Studien mit  $> 3000$  randomisierten Patientinnen und Patienten, deren Ergebnisse nicht zur Verfügung gestellt wurden.

Als Konsequenz des Small Study-Effekts haben Pereira et al. 2022 die metaanalytische Auswertung auf Studien mit einer Studiengröße von mindestens 100 Studienteilnehmenden pro Studienarm beschränkt. In den Metaanalysen haben sie daher von den 169 eingeschlossenen Studien zum Endpunkt „Schmerz“ 24 Studien mit 8.997 randomisierten Studienteilnehmenden ausgewertet, zum Endpunkt „Funktion“ 19 Studien mit 6.307 randomisierten Studienteilnehmenden und zum Endpunkt „schwere unerwünschte Ereignisse“ 15 Studien mit 6.462 Studienteilnehmenden. Die Beschränkung der nachfolgenden Meta-Analysen auf Studien mit einer Personenzahl  $> 100$  pro Studienarm erschien angesichts des nachgewiesenen Small Study-Effekts methodisch überzeugend.

Neben dem umfassenden und methodisch überzeugenden Bewertungsansatz und der größeren Aktualität schneidet Pereira et al. 2022 auch in der Bewertung der methodischen Qualität nach AMSTAR 2 besser ab als Miller et al. 2021.

Aus diesen Gründen ist Pereira et al. 2022 geeignet und wird als Leitreview herangezogen.

### 3.2.4 Relevante Primärstudien

Es wurden über die in der systematischen Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien hinaus keine weiteren Studien gefunden, die für die Bewertung relevant waren.

## 3.3 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden

Wegen eines Small Study-Effekts für die beiden Endpunkte „Schmerz“ und „Funktion“ haben Pereira et al. 2022 in den Hauptanalysen ausschließlich große placebo-kontrollierte Studien berücksichtigt, in denen mehr als 100 Personen pro Studienarm eingeschlossen waren [28]. In die Hauptanalysen sind somit Ergebnisse aus 25 RCT eingeflossen, die insgesamt 9.423 Patientinnen und Patienten in Gruppen randomisiert haben. Das mittlere Alter der Studienteilnehmenden betrug 62 Jahre, 59 % waren Frauen und die mittlere Erkrankungsdauer bei Randomisierung lag bei 5,2 Jahren. 24 Studien berichteten Daten zum Endpunkt „Schmerz“, 19 Studien zur „Funktion“ und 15 Studien berichteten „schwere unerwünschte Ereignisse“. Von den 25 eingeschlossenen Studien lag bei der Mehrheit der Studien (> 50 %) ein niedriges Verzerrungspotenzial für jedes der Risk-of-Bias-Bewertungskriterien vor.

Basierend auf den Ergebnissen der Hauptanalysen in Pereira et al. 2022 ist bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Kniegelenksarthrose kein Nutzen von intraartikulären Hyaluronsäure-Injektionen im Vergleich zu Placebo, keiner Intervention oder Scheininjektionen abzuleiten. Für den Endpunkt „Schmerz“ 3 Monate nach der letzten Behandlung zeigen die Meta-Analysen bei geringer statistischer Heterogenität einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Intervention (SMD: -0,08; 95 % KI [-0,15; -0,02],  $p = 0,02$ ; Tabelle 7). Die Effekte liegen aber durchgehend im nicht klinisch relevanten Bereich, da die oberen Schwellen des 95 %-Konfidenzintervalls für die SMD nicht unterhalb -0,2 liegen (siehe Abschnitt 2.5).

Diese Einschätzung deckt sich mit der Interpretation der Ergebnisse von Pereira et al. 2022. Der Effektschätzer und das dazugehörige Konfidenzintervall liegen innerhalb der von Pereira et al. 2022 definierten klinischen Äquivalenzschwellen, so dass Pereira et al. 2022 ebenfalls davon ausgehen, dass die Ergebnisse nicht klinisch relevant sind. Auch in Subgruppenanalysen zeigen Pereira et al. 2022 keine klinisch relevante Veränderung der Schmerzintensität.

Für den Endpunkt „Funktion“ zeigte sich basierend auf 19 ausgewerteten Studien ein ähnliches Bild wie für den Endpunkt „Schmerz“ (Endpunkt „Funktion“ 3 Monate nach der letzten Behandlung: SMD: -0,11, [-0,18; -0,05],  $p = 0,001$ , geringe statistische Heterogenität; Tabelle 7).

Die Subgruppen-Analysen bezüglich der verschiedenen Verzerrungsrisiken (Randomisierungsprozess, Abweichungen von der vorgesehenen Intervention, fehlende Endpunktwerte, Endpunktmessung, selektives Berichten) deuten nicht auf unterschiedliche Effekte zwischen Studien mit niedrigem bzw. höherem Verzerrungsrisiko hin.

In den von Pereira et al. 2022 berichteten Subgruppenanalysen fällt auf, dass jeweils nur eine der ausgewerteten 24 (Endpunkt „Schmerz“) bzw. 19 Studien (Endpunkt „Funktion“) industrie-unabhängig finanziert wurde. Im Gegensatz zu den signifikanten und präzisen Effekten zugunsten der Hyaluronsäure-Injektionen in den industriefinanzierten Studien zeigt die industrie-unabhängig finanzierte Studie jeweils einen weniger positiven, nicht signifikanten und wenig präzisen Effekt. Der

Unterschied zwischen den Schätzern ist jedoch nicht signifikant; damit gibt es keinen Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Art der Finanzierung und dem Studienergebnis.

Basierend auf den in Pereira et al. 2022 berichteten Ergebnissen der Hauptanalysen ist von einem erhöhten Risiko für einen Schaden von Hyaluronsäure-Injektionen im Vergleich zu Placebo auszugehen. Die metaanalytische Auswertung von 15 Studien zeigt bei geringer statistischer Heterogenität ein statistisch signifikant erhöhtes relatives Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse in der Interventionsgruppe (1,49 [1,12; 1,98],  $p = 0,003$ , Tabelle 7). Dies betrifft alle schweren unerwünschten Ereignisse, die in den eingeschlossenen Studien berichtet wurden [28].

**Tabelle 7: Ergebnisübersicht Intervention vs. Kontrollintervention (Leitreview: Pereira et al. 2022)**

Endpunkt	Zeitpunkt	Pereira et al. 2022		Unsere Zusammenfassung
<b>Endpunkt 1 Schmerz</b>	3 Monate nach der letzten Behandlung	24 Studien $n = 8.997^a$	SMD: -0,08, (-0,15; -0,02) $p = 0,02$ $\tau^2 = 0.02$ (geringe Heterogenität)  100 mm VAS: -2,0 mm (-3,8; -0.5) <b>stat. sign. Vorteil</b> <b>Relevanz nicht gegeben<sup>b</sup></b>  Subgruppen-Auswertungen nach Ausmaß des Verzerrungspotenzials und weiteren Kriterien zeigen ebenfalls keine klinisch relevanten Gruppenunterschiede	weder Vorteil noch Nachteil der Intervention im Vergleich zur Kontrolle
<b>Endpunkt 2 Funktion</b>	3 Monate nach der letzten Behandlung	19 Studien $n = 6.307^c$	SMD: -0,11, (-0,18; -0,05) $p = 0,001$ $\tau^2 = 0.01$ (geringe Heterogenität) <b>stat. sign. Vorteil</b> <b>Relevanz nicht gegeben<sup>b</sup></b>  Subgruppen-Auswertungen nach Ausmaß des Verzerrungspotenzials und weiteren Kriterien zeigen ebenfalls keine klinisch relevanten Gruppenunterschiede	weder Vorteil noch Nachteil der Intervention im Vergleich zur Kontrolle
<b>Endpunkt 3 schwere unerwünschte Ereignisse</b>	3 Monate nach der letzten Behandlung	15 Studien $n = 6.462$	RR: 1,49 (1,12; 1,98) $p = 0,003$ $\tau^2 = 0$ (geringe Heterogenität)  OR: 1,51 (1,12; 2,04) $p = 0,007$ $\tau^2 = 0$ (geringe Heterogenität) <b>stat. sign. Nachteil</b> <b>Relevanz gegeben<sup>e</sup></b>	Nachteil der Intervention im Vergleich zur Kontrolle

SMD: Standardisierte Mittelwertsdifferenz; VAS: Visuelle Analogskala

a: Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten; davon wurden  $n = 8.702$  metaanalytisch ausgewertet, siehe Fig. 5 und web-Appendix 18 in Pereira et al. 2022 [28].

Endpunkt	Zeitpunkt	Pereira et al. 2022	Unsere Zusammenfassung
<p>b: Der Unterschied liegt auch innerhalb des Bereichs der klinischen Äquivalenz, der kleiner ist als der im Leitreview festgelegte minimale klinisch bedeutsame Unterschied (-0,37 bis +0,37) sowie unterhalb der klinisch relevanten Veränderung der SMD (-9,0 mm auf einer visuellen Analogskala zur Schmerzmessung).</p> <p>c: Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten; davon wurden n = 6.108 metaanalytisch ausgewertet, siehe web-Appendices 22 und 25 zu Pereira et al. 2022 [28].</p> <p>d: Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten; davon wurden n = 6.443 metaanalytisch ausgewertet, siehe web-Appendix 23 zu Pereira et al. 2022 [28].</p> <p>e: Wegen des schwachen Zusammenhangs zwischen intraartikulärer Hyaluronsäure-Injektion und Schmerzlinderung bei Kniegelenksarthrose haben die Studienautoren <i>post hoc</i> angenommen, dass jede Erhöhung des Risikos schwerwiegender unerwünschter Ereignisse durch Hyaluronsäure-Injektionen im Vergleich zu Placebo als eine minimale klinisch bedeutsame Erhöhung angesehen werden kann [28].</p>			

## 4 Zusammenfassung

Basierend auf den im Leitreview Pereira et al. 2022 berichteten Ergebnissen werden keine Hinweise auf einen Nutzen von intraartikulären Hyaluronsäure-Injektionen bei Kniegelenksarthrose abgeleitet, jedoch Belege für ein erhöhtes Risiko für einen Schaden. Die Aussagen resultieren aus den von Pereira et al. 2022 berichteten Ergebnissen der Meta-Analysen für die Endpunkte „Schmerz“, „Funktion“ und „schwere unerwünschte Ereignisse“, jeweils 3 Monate nach der letzten Behandlung.

### 4.1 Evidenz zum Nutzen

Die intraartikuläre Injektion von Hyaluron zeigt bei statistisch signifikanten Effekten und fehlender klinischer Relevanz keinen Nutzen in Hinblick auf die Endpunkte „Schmerz“ und „Funktion“ jeweils 3 Monate nach der letzten Behandlung.

**Tabelle 8: Übersicht der Nutzennachweise – Nutzen**

<b>EP 1: Schmerzen</b>	<b>EP 2: Funktion</b>
↔	↔

↔ : weder Vorteil noch Nachteil

In der Gesamtschau aller Endpunkte und unter Berücksichtigung der genannten methodischen Abwägungen sehen wir keine Hinweise auf einen Nutzen.

### 4.2 Evidenz zum Schaden

Die intraartikuläre Injektion von Hyaluron zeigt bei statistisch signifikanten Effekten und klinischer Relevanz ein erhöhtes Risiko für einen Schaden in Hinblick auf den Endpunkt „schwere unerwünschte Ereignisse“ 3 Monate nach der letzten Behandlung.

**Tabelle 9: Übersicht der Nutzennachweise – Schaden**

<b>E3: schwere unerwünschte Ereignisse</b>
↓

↓ : Nachteil des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention

In der Gesamtschau aller Endpunkte und unter Berücksichtigung der genannten methodischen Abwägungen sehen wir Belege für ein erhöhtes Schadensrisiko.

## 5 Empfehlungen aktueller Leitlinien

Mit der fokussierten Leitlinienrecherche wurden sechs aktuelle Leitlinien aus den Jahren 2019 bis 2024 identifiziert. Eine Synopse der fragestellungsspezifischen Leitlinienempfehlungen findet sich in Tabelle 10. Zwei weitere Leitlinien der European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) zum Thema wurden nicht weiter berücksichtigt, da deren Aktualisierungen aus 2021 [30] bzw. 2024 [31] keine spezifischen/neuen Empfehlungen zum Einsatz von intraartikulären Hyaluronsäure-Injektionen bei Kniegelenksarthrose beinhalten.

Drei aktuelle evidenzbasierte Leitlinien [11,32,33] formulieren eine Empfehlung gegen den Einsatz von Hyaluronsäure-Injektionen. Eine europäische Leitlinie aus dem Jahr 2019 [34] enthält eine eingeschränkte Empfehlung, insbesondere für ältere und/oder kardiovaskulär vorerkrankte Patientinnen und Patienten, bei denen nicht-steroidale Anti-Rheumatika (NSAR) nicht wirken oder deren Einsatz nicht angezeigt ist. Eine internationale Leitlinie gibt eine Empfehlung für den Einsatz von Hyaluronsäure [35]. Diese beiden Leitlinien beruhen auf überholter Evidenz und berücksichtigen nicht die aktuelle Übersicht Pereira et al. 2022 oder die darin eingeschlossenen aktuellen Studien.

Die evidenzbasierte deutsche S3-Leitlinie von 2024 gibt keine Empfehlung zum Einsatz von Hyaluronsäure [5].

**Tabelle 10: Aktuelle Leitlinienempfehlungen**

Leitlinie	Land	Empfehlung	Kommentar
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e.V. (DGOU) S3 Leitlinie „Prävention und Therapie der Gonarthrose“ 2024 [5]	Deutschland	<i>26. Statement: Es kann aufgrund der widersprüchlichen Evidenz keine Empfehlung zum Einsatz von intraartikulärer Hyaluronsäure-Injektion abgegeben werden.</i>	Die S3-Leitlinie ist evidenzbasiert und aktuell. Die Leitlinien-Autoren geben an, dass sie sich für dieses Statement an der Datenlage orientiert haben, die das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in der Leitlinie NG226 "Osteoarthritis in over 16s: diagnosis and management" [33] erhobenen hat. Anders als das NICE haben die Leitlinienautoren das Statement jedoch neutral formuliert. Das begründen sie damit, dass die Datenlage es derzeit nicht erlaube, eine Empfehlung für oder gegen eine intraartikuläre Hyaluronsäure-Injektion abzugeben.
American Academy of Orthopedic Surgeons (AAOS)	USA	<i>Hyaluronic acid intra-articular injection(s) is not recommended for routine use in the treatment of</i>	Die Leitlinie ist evidenzbasiert und aktuell. Der Empfehlung liegen 28 Studien zu Grunde, davon 17 hochwertige Studien,

Leitlinie	Land	Empfehlung	Kommentar
<p>AAOS guideline “Management of Osteoarthritis of the Knee (non-arthroplasty)”, Evidence-based clinical practice guideline</p> <p>2022</p> <p>[32]</p>		<p><i>symptomatic osteoarthritis of the knee.</i></p> <p><i>Strength of Recommendation: Moderate (downgrade)</i></p>	<p>die keinen klinisch relevanten Unterschied hinsichtlich der Endpunkte Schmerz/ Funktionalität zeigen. Die Leitlinienautoren räumen ein, dass es – basierend auf einigen Studien – möglicherweise (nicht signifikante) relevante Effekte in Subgruppen von Patienten geben könnte, die auf andere Behandlungen nicht angesprochen haben. Die Evidenz hierzu zeigt aber keine statistisch signifikanten Effekte.</p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</p> <p>NICE guideline NG226 “Osteoarthritis in over 16s: diagnosis and management</p> <p>2022</p> <p>[33]</p>	UK	<p><i>Recommendation No. 1.4.9: Do not offer intra-articular hyaluronan injections to manage osteoarthritis.</i></p> <p><i>There was no evidence showing that hyaluronan injections improved quality of life or physical function, or reduced pain, in people with knee or hip osteoarthritis. Evidence showed a potential harm for hip osteoarthritis. ... Based on their expert opinion, the committee agreed that these results were generalizable to other forms of osteoarthritis and that hyaluronan injections should not be offered.</i></p>	<p>Die Leitlinie ist evidenzbasiert und aktuell.</p> <p>Die Autoren der NICE-Empfehlungen argumentieren, dass es keine Nutznachweise gibt, dafür aber Hinweise auf möglichen Schaden. Sie geben daher eine umfassende Empfehlung gegen den Einsatz von Hyaluronsäure-Injektionen bei Arthrose.</p>
<p>American College of Rheumatology (ACR)</p> <p>American College of Rheumatology/ Arthritis Foundation</p> <p>Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee</p> <p>2019</p> <p>[11]</p>	USA	<p><i>Intraarticular hyaluronic acid injections are conditionally recommended against in patients with knee and/or first CMC joint OA and strongly recommended against in patients with hip OA.</i></p> <p><i>The finding that best evidence fails to establish a benefit, and that harm may be associated with these injections, motivated the recommendation against use of this treatment.</i></p> <p><i>Intraarticular glucocorticoid injections versus other injections are conditionally recommended for patients with knee, hip, and/or hand OA.</i></p> <p><i>In OA generally, intraarticular glucocorticoid injection is conditionally recommended over other forms of intraarticular injection, including hyaluronic acid</i></p>	<p>Die Autoren der evidenzbasierten Leitlinie empfehlen bedingt gegen den Einsatz von Hyaluronsäure-Injektionen bei Kniegelenksarthrose. Sie verweisen darauf, dass Studien mit hohem Verzerrungspotential zwar einen Unterschied zwischen Hyaluronsäure-Injektionen und der Injektion von Salzlösung gezeigt haben. Dieser Unterschied war jedoch nicht mehr vorhanden, wenn in den Meta-Analysen nur hochwertige Evidenz zu Grunde gelegt wurde. Die Autoren verweisen auch darauf, dass Hyaluronsäure den Patienten im Rahmen eines SDM-Prozesses unter Offenlegung der Limitationen der Evidenz bei Versagen anderer Therapien angeboten</p>

Leitlinie	Land	Empfehlung	Kommentar
		<i>preparations. Head-to-head comparisons are few, but the evidence for efficacy of glucocorticoid injections is of considerably higher quality than that for other agents.</i>	werden kann. Die Leitlinie empfiehlt Glucocorticoid-Injektionen vor Hyaluronsäure-Injektionen und anderen Injektionspräparaten.
<p>European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO)</p> <p>ESCEO recommendations for the management of knee osteoarthritis</p> <p>2019</p> <p>[34]</p>	Europa	<p><i>The ESCEO working group affords a weak recommendation to the use of IAHA (intraarticular hyaluronic acid) in patients who have contraindications to NSAIDs, or if the patient is still symptomatic despite the use of NSAIDs.</i></p> <p><i>Intra-articular interventions: hyaluronic acid and corticosteroids</i></p> <p><i>IAHA may be a good alternative to NSAIDs for knee OA, especially for older patients or in those at greater risk for NSAID-induced AEs or when NSAIDs have failed, although the current evidence does not allow for a definitive conclusion. The ESCEO working group affords a weak recommendation to the use of IAHA injections for knee OA patients. IAHA should only be administered in knee OA once the acute inflammatory flare has settled, and for these patients, IA</i></p> <p><i>corticosteroids are afforded a weak recommendation to treat the knee effusion or for more severe pain.</i></p>	<p>Die Autoren der Empfehlungen aus 2019 nutzen ältere Evidenz, verweisen jedoch auf die unzureichende Evidenz. Pereira et al. 2022 ist noch nicht enthalten.</p> <p>Die Leitlinienautoren sprechen eine schwache Empfehlung für intraartikuläre Hyaluronsäure-Injektionen aus. Die schwache Empfehlung bezieht sich auf Patienten, die nicht auf NSAIDs angesprochen haben, und besonders auf ältere Patienten, für die NSAIDs mit einem höheren Risiko für Nebenwirkungen einhergehen. Die Autoren betonen, dass Hyaluronsäure nur im nicht entzündeten Knie gegeben werden sollten. Gegen die Entzündungen/starke Schmerzen werden Kortison-Injektionen empfohlen (ebenfalls schwache Empfehlung).</p>
<p>Osteoarthritis Research Society (OARSI)</p> <p>OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis (Update der Leitlinie aus 2014)</p> <p>2019</p> <p>[35]</p>	International	<p><i>Level 1B (&gt;=75 % in favor &amp; &gt; 50 % conditional recommendation) and level 2 (60-74 % in favor) recommendations</i></p> <p><i>The use of intra-articular corticosteroids (IACS) and hyaluronan (IAHA) were conditionally recommended in individuals with knee OA in all groups. A Good Clinical Practice Statement applying to intraarticular (IA) treatments for all comorbidity subgroups was added, noting that intra-articular corticosteroid (IACS) may provide short term pain relief, whereas Intra-articular hyaluronic acid (IAHA) may have beneficial effects on pain at and beyond 12 weeks of</i></p>	<p>Die Autoren der Leitlinie geben eine eingeschränkte Empfehlung.</p> <p>Die Empfehlung beruht auf veralteter Evidenz.</p>

Leitlinie	Land	Empfehlung	Kommentar
		<i>treatment and a more favorable long-term safety profile than repeated IACS.</i>	
<p>CMC joint: carpometacarpal joint (Karpometakarpalgelenk); ESCEO: European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; IA: Intra-Articular (intraartikulär); IACS: intra-articular corticosteroid (intraartikuläre Kortikosteroid-Injektionen); IAHA: Intra-articular hyaluronic acid (intraartikuläre Hyaluronsäure-Injektionen); NSAR: Nicht Steroidale Anti-Rheumatika; NSAID: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; OA: Osteoarthritis</p>			

## 6 Diskussion

In der vorliegenden Bewertung wurde der Nutzen der Injektion von Hyaluronsäure ins Kniegelenk beurteilt. Die Untersuchung kommt zu dem Ergebnis, dass intraartikuläre Hyaluronsäure-Injektionen bei Kniegelenksarthrose bei erhöhtem Schadensrisiko keinen Nutzen zeigen.

### Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Das Ergebnis der vorliegenden Aktualisierung basiert auf einer systematischen Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Primärstudien zum Vergleich intraartikulärer Hyaluronsäure-Injektionen bei Kniegelenksarthrose versus Placebo, keine Intervention oder Scheininjektion.

Die identifizierte beste verfügbare Evidenz zu dieser Fragestellung war der Leitreview von Pereira et al. 2022 [28] mit 20.163 randomisierten Studienteilnehmenden aus 169 eingeschlossenen RCTs. Davon wurden zur Vermeidung eines Small Study-Effekts 25 große Studien mit mindestens 100 Studienteilnehmenden pro Studienarm in den Hauptanalysen ausgewertet.

In der Aktualisierungsrecherche wurde eine weitere Primärstudie identifiziert (Tschopp et al. 2023). Diese wurde im Sinne der Methodik des Leitreviews Pereira et al. 2022 ausgeschlossen, weil nur 30 Kniegelenke und damit deutlich unter 100 Patientinnen und Patienten pro Studienarm untersucht wurden.

Pereira et al. 2022 haben für die Endpunkte „Schmerz“ (24 Studien, 8.997 randomisierte Patientinnen und Patienten) und „Funktion“ (19 Studien, 6.307 randomisierte Patientinnen und Patienten), jeweils 3 Monate nach der letzten Behandlung, einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Intervention gefunden. Dieser lag unterhalb der vorab definierten Schwelle der klinischen Relevanz. Die Beurteilung der klinischen Relevanz von Pereira et al. 2022 deckt sich mit der Beurteilung nach Methodik des vorliegenden Berichts. Für den Endpunkt „schwere unerwünschte Ereignisse“ 3 Monate nach der letzten Behandlung haben Pereira et al. 2022 einen statistisch signifikanten Nachteil nachgewiesen (15 Studien, 6.462 randomisierte Patientinnen und Patienten).

### Bezug zu anderen systematischen Übersichtsarbeiten, Studien und Leitlinien

Die in der Aktualisierungsrecherche identifizierte weitere Primärstudie Tschopp et al. 2023 verglich die klinischen Ergebnisse nach intraartikulären Injektionen von Glukokortikoid, Hyaluronsäure, plättchenreichem Plasma oder Placebo bei Patientinnen und Patienten mit leichter oder mittelschwerer Arthrose des Kniegelenks. Diese Studie wurde wegen verschiedener Limitationen ausgeschlossen; insbesondere deshalb, weil nur 30 Kniegelenke und damit deutlich unter 100 Studienteilnehmende pro Studienarm untersucht wurden, wobei bei zwei betroffenen Kniegelenken einer Person die Kniegelenke unabhängig voneinander randomisiert wurden. Insgesamt wurden so 120 Kniegelenke von 95 Patientinnen und Patienten ausgewertet. Ungeachtet des Ausschlusses fanden Tschopp et al. 2023 keine Belege für einen Vorteil von Hyaluronsäure-Injektionen im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen und Patienten mit geringem Schmerzniveau zu Beginn und frühem bis mittlerem Stadium der Kniegelenksarthrose.

Neben dem Leitreview Pereira et al. 2022 wurde als weitere systematische Übersicht Miller et al. 2021 [29] eingeschlossen. Im Unterschied zur ausschließlich durch öffentliche Geldgeber und

Forschungsgelder geförderte systematische Übersicht Pereira et al. 2022 wurden Miller et al. 2021 von der Firma DePuy Synthes finanziell unterstützt, einer Medical Devices Firma der Johnson & Johnson Gruppe.

Miller et al. 2021 berichten zwar kein erhöhtes relatives Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse in der Gruppe der Patientinnen und Patienten, die mit intraartikulären Hyaluronsäure-Injektionen behandelt wurden, kommen aber trotz fehlender statistischer Signifikanz zu einem ähnlichen Ergebnis (RR: 1,44; 95 % KI: [0,91;2,26]). In die Metaanalysen zu diesem Endpunkt wurden in Miller et al. 2021 und Pereira et al. 2022 unterschiedliche Studien eingeschlossen. Als aktuellere Arbeit haben Pereira et al. 2022 einige aktuellere Studien eingeschlossen, die außerhalb des Recherchezeitraums von Miller et al. 2021 lagen (Ke 2021 [36], Migliore 2021[37]). Bei anderen Studien bleibt jedoch unklar, warum sie in die Metaanalysen zu schweren unerwünschten Ereignissen zwar in Pereira et al. 2022, aber nicht in Miller 2021 eingeschlossen wurden (zum Beispiel Jubb 2003 [38], Chevalier 2010 [39] und die klinischen Studien NCT00988091 aus 2012 [40], NCT01934218 aus 2016 [41] und NCT02495857 aus 2018 [42]).

In der Metaanalyse zu dem Endpunkt „schwere unerwünschte Ereignisse“ 3 Monate nach der letzten Behandlung haben Pereira et al. 2022 – anders als Miller et al. 2021 – die Studien Arden 2014 [43] und Puhl 1993 [44] nicht berücksichtigt, obwohl diese Studien in Metaanalysen für andere Endpunkte enthalten sind. Das ist nachvollziehbar, weil in diesen beiden Studien keine „schweren unerwünschten Ereignisse“ nach Definition von Pereira et al. 2022 erhoben wurden.

Pereira et al. 2022 führt für den Endpunkt „schwere unerwünschte Ereignisse“, anders als für die Endpunkte „Schmerz“ und „Funktion“, keine metaanalytischen Subgruppenanalysen nach Verzerrungsrisiken durch. Es bleibt daher unklar, inwiefern Verzerrungsrisiken auch die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen in Pereira et al. 2022 möglicherweise beeinflussen.

Pereira et al. haben eine weitere Arbeit im Jahr 2025 veröffentlicht [45]. In dieser systematischen Übersicht und Netzwerk-Metaanalyse fassen sie 57 RCT zu verschiedenen intraartikulären Interventionen bei Knie- und Hüftgelenksarthrose für die Endpunkte „Schmerz“, „Funktion“ „schwere unerwünschte Ereignisse“ und „unerwünschte Ereignisse“ zusammen. Darunter sind 37 Studien mit insgesamt 6.536 Patientinnen und Patienten zu Hyaluronsäure-Injektionen. 34 der eingeschlossenen RCT betreffen das Kniegelenk. Es gibt keine separaten Auswertungen für Kniegelenksarthrose. Abgesehen vom neueren Recherchedatum weichen noch weitere Einschlusskriterien in Pereira et al. 2025 von denen in Pereira et al. 2022 ab. Dennoch überlappen die Studienpools im Wesentlichen. Von 25 der im Leitreview Pereira et al. 2022 eingeschlossenen Studien sind 23 Studien auch in Pereira et al. 2025 enthalten. Eine Publikation [46] haben Pereira et al. 2025 wegen einer Sprachrestriktion bei Studienelektion ausgeschlossen, die zweite Publikation [47] wurde durch eine neuere Publikation zu derselben Studie ersetzt [48]. Unter den übrigen abweichend von Pereira et al. 2022 eingeschlossenen Studien sind zwei neuere Studien aus dem Jahr 2021 mit dem Vergleich Diclofenac-Etalhyaluronat versus Placebo [49] und aus dem Jahr 2022 mit dem Vergleich Hyaluronsäure versus Polyacrylamid-Hydrogel [50]. Pereira et al. 2025 berichten für die Indikationen Knie- und Hüftgelenksarthrose im Vergleich zu Placebo – wie schon Pereira et al. 2022 für Kniegelenksarthrose – keinen Nutzen der intraartikulären Injektion von Hyaluronsäure, bei gleichzeitig höherem Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse; außerdem ein höheres Risiko von Dropouts wegen unerwünschter Ereignisse. Damit stützt Pereira et al. 2025, wenn auch indikationenübergreifenden für Knie- und Hüftgelenksarthrose, die Ergebnisse des Leitreviews Pereira et al. 2022.

Die Ergebnisse des vorliegenden Berichts stimmen ferner mit den Empfehlungen von drei aktuellen evidenzbasierten internationalen Leitlinien überein, die eine Empfehlung gegen den Einsatz von intraartikulären Hyaluronsäure-Injektionen bei Kniegelenksarthrose enthalten [11,32,33]. Die deutsche S3-Leitlinie gibt keine Empfehlung zum Einsatz von intraartikulären Hyaluronsäure-Injektionen und beruft sich für diese neutrale Formulierung auf widersprüchliche Evidenz [5]. Eine europäische Leitlinie empfiehlt Hyaluronsäure-Injektionen eingeschränkt für Patientinnen und Patienten, die andere Behandlungen nicht in Anspruch nehmen können und betonen die schwache bis widersprüchliche Evidenz zum Thema [34]. Letztere Leitlinie wie auch die einzige internationale Leitlinie, die Hyaluronsäure-Injektionen empfiehlt [35], beruhen auf veralteter Evidenz.

### Weitere Aspekte

Um Verzerrungen durch den Einschluss kleiner Studien zu vermeiden, den sogenannten Small Study-Effekt, haben Pereira et al. 2022 ihre Hauptanalysen zu den Endpunkten „Schmerz“, „Funktion“ und „schwere unerwünschte Ereignisse“ jeweils 3 Monate nach der letzten Behandlung auf Studien gestützt, die mindestens 100 Studienteilnehmer pro Gruppe eingeschlossen haben. Damit wurde eine Vielzahl kleinerer Studien aus den Metaanalysen ausgeschlossen. Um in dieser methodischen Systematik des Leitreviews Pereira et al. 2022 zu bleiben, wurde für die vorliegende Evidenzbewertung die zusätzlich identifizierte Primärstudie Tschopp et al. 2023 mit 30 eingeschlossenen Kniegelenken und damit deutlich unter 100 Patientinnen und Patienten pro Studienarm [51] nicht eingeschlossen.

Small Study-Effekt ist ein allgemeiner Begriff für das Phänomen, dass kleinere Studien manchmal andere, oft größere Behandlungseffekte zeigen als große Studien. Gründe hierfür liegen oftmals in einem Publikationsbias, wenn also die Wahrscheinlichkeit, dass eine kleinere Studie veröffentlicht wird, dadurch erhöht ist, dass sie einen (größeren) Unterschied zeigt. Dies kann aus verschiedenen Gründen geschehen. Zum Beispiel können Autorinnen und Autoren dazu tendieren, eher Studien mit statistisch signifikanten Ergebnissen zur Veröffentlichung einzureichen, oder Zeitschriften können dazu neigen, vorzugsweise kleinere Studien nur dann zu veröffentlichen, wenn sie statistisch signifikante Ergebnisse haben. Wenn das der Fall ist, werden die Ergebnisse von Metaanalysen und systematischen Übersichten verzerrt. Pereira et al. 2022 haben den vollständigen Studienpool in Hinblick auf diesen Effekt überprüft und einen deutlichen Effekt aufgedeckt, so dass dieses Vorgehen methodisch überzeugt.

Ein weiterer Aspekt ist, dass die Auswertung der Daten zum Schaden in Pereira et al. 2022 alle schweren unerwünschten Ereignisse betrifft, die berichtet wurden. Darunter fallen auch solche, die wahrscheinlich nicht kausal mit der intraartikulären Injektion von Hyaluronsäure zusammenhängen. Eine Auswertung nur solcher Ereignisse, die wahrscheinlich kausal mit der Intervention zusammenhängen, liegt nicht vor. Angesichts des fehlenden Nutzens dieser Injektionen scheint es jedoch gerechtfertigt, jedes potenzielle Risiko eines schweren unerwünschten Ereignisses als problematisch anzusehen [18]. In Hinblick auf die Bewertung des Schadensrisikos ist außerdem zu beachten, dass die in Pereira et al. 2022 ausgewerteten Studien Placebo-kontrolliert waren. Damit haben Patientinnen und Patienten sowohl der Interventions- als auch der Kontrollgruppen intraartikuläre Injektionen erhalten – jeweils mit den einer solchen Intervention immanenten Risiken. Das Risiko allein aufgrund der Injektion – unabhängig davon, was injiziert wird – wurde somit nicht erfasst. Es ist zu erwarten, dass das Schadensrisiko von intraartikulären Injektionen von Hyaluronsäure

im Vergleich zu keiner intraartikulären Injektion noch deutlicher zulasten der invasiven Intervention ausfallen würde.

Angesichts der Ergebnisse aus dem Leitreview Pereira et al. 2022 sollen abschließend noch zwei weitere Aspekte im Zusammenhang mit der Forschung im Bereich der intraartikulären Hyaluron-Injektionen bei Kniegelenksarthrose hervorgehoben werden: Die Aspekte „research waste“ und „inakzeptable Forschungspraktiken“.

Pereira et al. 2022 zeigen in einer sequenziellen Analyse von Studien für den Endpunkt Schmerz die Entwicklung der Effekte intraartikulärer Hyaluronsäure-Injektionen und ihre statistische Sicherheit seit 1983. Diese Analyse zeigt, dass schon seit 2009 ein klinisch relevanter Effekt von Hyaluronsäure-Injektionen auf Schmerzen auszuschließen ist. Trotzdem wurden seitdem viele weitere Studien durchgeführt. Der für solche Situationen einschlägige Begriff lautet „research waste“ [18]. In ihrer Diskussion weisen Pereira et al. 2022 darauf hin, dass kein systematischer Review es mehr schaffte, die seit 2012 massenhaft produzierten Studienergebnisse zu erfassen und auszuwerten. Andererseits konnten Pereira et al. 2022 für verschiedene adäquat gepowerte industriefinanzierte Studien seit dieser Zeit zeigen, dass diese zwar angemeldet, deren Ergebnisse aber nie veröffentlicht wurden. Diese Ergebnisse – sofern einsehbar – zeigten entweder keinen Unterschied zwischen Hyaluronsäure und Placebo oder Effekte zulasten von intraartikulären Hyaluronsäure-Injektionen. Ergebnisse vieler Studien konnten nicht eingesehen werden, weil die hinter den Studien stehenden Firmen die Sichtung der Daten verhinderten.

Ein mit dem „research waste“ zusammenhängender wesentlicher Aspekt ist, dass für diesen „Forschungsabfall“ tausende Patientinnen und Patienten benutzt wurden; zwischen 2009 und 2021 allein über 12.000. Zu Recht stellen Pereira et al. 2022 die ethische Rechtfertigung weiterer Studien in Frage; und zu Recht nennen dies kritische Stimmen „inakzeptable Forschungspraktiken“ [18].

#### **Bezug zur IGeL-Bewertung von 2014**

Die IGeL-Bewertung aus dem Jahr 2014 bewertete intraartikuläre Injektionen von Hyaluronsäure bei Kniegelenksarthrose im Vergleich zu Placebo und keiner Intervention mit „tendenziell negativ“. Die Bewertung aus 2014 erfolgte auf Basis der systematischen Übersicht von Rutjes et al. aus dem Jahr 2012 [52] sowie zweier Primärstudien (Strand et al. 2012 [53] und Arden et al. 2013 [43]), die in Pereira et al. 2022 beide enthalten sind. Auch die IGeL-Bewertung aus 2014 kam zu dem Schluss, dass sich für die Endpunkte Schmerz und Funktion zwar signifikante Unterschiede zugunsten der Hyaluronsäure zeigten, diese aber zu klein waren, um hieraus einen Nutzen abzuleiten. Betont wurden in dieser Bewertung außerdem sowohl die möglicherweise auftretenden lokalen unerwünschten Ereignisse durch die Injektionen als auch das Vorliegen erster Belege für ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Im Vergleich zu der Bewertung von 2014 sehen wir aufgrund der Ergebnisse zu „schweren unerwünschten Ereignissen“ im Leitreview Pereira et al. 2022 nunmehr Belege für ein erhöhtes Schadensrisiko. Infolgedessen lautet die Bewertung intraartikulärer Injektionen von Hyaluronsäure nunmehr „negativ“.

### **Schlussfolgerung**

Für die als IGeL in Deutschland angebotenen Hyaluronsäure-Injektionen bei Kniegelenksarthrose sehen wir keinen Nutzen, jedoch ein erhöhtes Schadensrisiko. Diese Einschätzung stützt sich auf die Ergebnisse der als Leitreview herangezogenen systematischen Übersichtsarbeit Pereira et al. 2022. Weitere Studien scheinen angesichts der Menge bereits durchgeführter Studien, der hohen Wahrscheinlichkeit eines sich fortsetzenden und verstärkenden Publikationsbias und der geringen Wahrscheinlichkeit eines über Pereira et al. 2022 hinausgehenden Erkenntnisgewinns nicht sinnvoll.

## 7 Fazit

In der Gesamtschau der vorliegend geprüften Evidenz zu Vor- und Nachteilen von Hyaluronsäure-Injektionen bei Kniegelenksarthrose wird die Nutzen-Schaden-Bilanz der Intervention insgesamt als „negativ“ eingestuft.

**Tabelle 11: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL**

	Keine Hinweise auf Nutzen Schmerz ↔ Funktion ↔	Hinweise auf Nutzen	Belege für Nutzen
Keine Hinweise auf Schaden	<i>unklar</i>	<i>tendenziell positiv</i>	<i>positiv</i>
Hinweise auf Schaden	<i>tendenziell negativ</i>	<i>unklar</i>	<i>tendenziell positiv</i>
Belege für Schaden schwere unerwünschte Ereignisse ↓	<b><i>negativ</i></b>	<i>tendenziell negativ</i>	<i>unklar</i>

Insgesamt bewerten wir die IGeL „intraartikuläre Hyaluron-Injektion bei Kniegelenksarthrose“ als „negativ“.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Lippert H. Lehrbuch Anatomie. Elsevier Health Science; 2017.
2. Michael JW-P, Schlüter-Brust KU, Eysel P. Epidemiologie, Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Gonarthrose. Dtsch Arztebl Int 2010; 107(9): 152–162. <https://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2010.0152>.
3. Nehrer S, Neubauer M. [Possibilities and limits of conservative treatment for osteoarthritis : Sport advice, training therapy, orthotics and cartilage therapeutics]. Orthopade 2021; 50(5): 346-355. <https://dx.doi.org/10.1007/s00132-021-04100-0>.
4. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. Ann Rheum Dis 1957; 16(4): 494-502. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.16.4.494>.
5. Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e.V. Prävention und Therapie der Gonarthrose. Version 5.0 vom 15.07.2024.
6. Naal FD, Impellizzeri FM, Sieverding M et al. The 12-item Oxford Knee Score: cross-cultural adaptation into German and assessment of its psychometric properties in patients with osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cartilage 2009; 17(1): 49-52. <https://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2008.05.017>.
7. Insall JN, Dorr LD, Scott RD et al. Rationale of the Knee Society clinical rating system. Clin Orthop Relat Res 1989; (248): 13-14.
8. Roos EM, Roos HP, Ekdahl C et al. Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)--validation of a Swedish version. Scand J Med Sci Sports 1998; 8(6): 439-448. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0838.1998.tb00465.x>.
9. Roos EM, Roos HP, Lohmander LS. WOMAC Osteoarthritis Index--additional dimensions for use in subjects with post-traumatic osteoarthritis of the knee. Western Ontario and MacMaster Universities. Osteoarthritis Cartilage 1999; 7(2): 216-221. <https://dx.doi.org/10.1053/joca.1998.0153>.
10. gesundheitsinformation.de. Kniearthrose (Gonarthrose) [online]. 2024 [Zugriff: 13.06.2024]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/kniearthrose-gonarthrose.html>.
11. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. Arthritis Rheumatol 2020; 72(2): 220-233. <https://dx.doi.org/10.1002/art.41142>.
12. Newberry SJ, FitzGerald J, SooHoo NF et al. In: Treatment of Osteoarthritis of the Knee: An Update Review. Rockville (MD): 2017.
13. Robson EK, Hodder RK, Kamper SJ et al. Effectiveness of Weight-Loss Interventions for Reducing Pain and Disability in People With Common Musculoskeletal Disorders: A Systematic Review With Meta-Analysis. J Orthop Sports Phys Ther 2020; 50(6): 319-333. <https://dx.doi.org/10.2519/jospt.2020.9041>.
14. Long H, Liu Q, Yin H et al. Prevalence Trends of Site-Specific Osteoarthritis From 1990 to 2019: Findings From the Global Burden of Disease Study 2019. Arthritis Rheumatol 2022; 74(7): 1172-1183. <https://dx.doi.org/10.1002/art.42089>.
15. Cui A, Li H, Wang D et al. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. EClinicalMedicine 2020; 29-30: 100587. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100587>.
16. Postler A, Ramos AL, Goronzy J et al. Prevalence and treatment of hip and knee osteoarthritis in people aged 60 years or older in Germany: an analysis based on health insurance claims data. Clin Interv Aging 2018; 13: 2339-2349. <https://dx.doi.org/10.2147/CIA.S174741>.

17. Medizinischer Dienst Bund / aserto. IGeL-Report 2024. Ergebnisse der Versichertenbefragung. 2024. URL: [https://www.igel-monitor.de/fileadmin/Downloads/Presse/2024\\_12\\_03\\_PK\\_IGeL\\_Report\\_2024/IGeL-Report\\_2024.pdf](https://www.igel-monitor.de/fileadmin/Downloads/Presse/2024_12_03_PK_IGeL_Report_2024/IGeL-Report_2024.pdf).
18. Büchter R, Pieper D. Hyaluronsäure bei Kniearthrose. Sinnvolle IGeL oder Placebo? EbM-Kolumnen 2024; 06/2024.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage III. Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten. 2023. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/16/>.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arzneimittel-Richtlinie – Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung – AM-RL. 2024. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/3/>.
21. Pieritz A. Individuelle Gesundheitsleistungen – Rechnung nach GOÄ. Dtsch Arztebl International 2008; 105(31-32): A-1706.
22. Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. Bmj 2017; 358: j4008. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
23. Higgins J, Thomas J, Chandler J et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023). Cochrane; 2023.
24. Sterne JAC, Savović J, Page MJ et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. Bmj 2019; 366: l4898. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.l4898>.
25. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Bmj 2008; 336(7650): 924-926. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 30.10.2023]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf>.
27. Spiegelhalter DJ, Abrams KR, Myles JP. Bayesian Approaches to Clinical Trials and Health-Care Evaluation. 2003.
28. Pereira TV, Jüni P, Saadat P et al. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. Bmj 2022; 378: e069722. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj-2022-069722>.
29. Miller LE, Bhattacharyya S, Parrish WR et al. Safety of Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Involving More than 8,000 Patients. Cartilage 2021; 13(1\_suppl): 351s-363s. <https://dx.doi.org/10.1177/1947603519888783>.
30. Uson J, Rodriguez-Garcia SC, Castellanos-Moreira R et al. EULAR recommendations for intra-articular therapies. Ann Rheum Dis 2021; 80(10): 1299-1305. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220266>.
31. Moseng T, Vliet Vlieland TPM, Battista S et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis: 2023 update. Ann Rheum Dis 2024; 83(6): 730-740. <https://dx.doi.org/10.1136/ard-2023-225041>.

32. AAOS. AAOS Appropriate Use Criteria for the Management of Osteoarthritis of the Knee (Non-Arthroplasty) [online]. 2022.
33. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). London: 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36745715>.
34. Bruyere O, Honvo G, Veronese N et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2019; 49(3): 337-350. <https://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>.
35. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage* 2019; 27(11): 1578-1589. <https://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>.
36. Ke Y, Jiang W, Xu Y et al. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of 6 ml Hylan G-F 20 compared to placebo in Chinese patients with symptomatic knee osteoarthritis : C-SOUND study, a 26-week multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial in China. *BMC Musculoskelet Disord* 2021; 22(1): 428. <https://dx.doi.org/10.1186/s12891-021-04252-2>.
37. Migliore A, Blicharski T, Plebanski R et al. Knee Osteoarthritis Pain Management with an Innovative High and Low Molecular Weight Hyaluronic Acid Formulation (HA-HL): A Randomized Clinical Trial. *Rheumatol Ther* 2021; 8(4): 1617-1636. <https://dx.doi.org/10.1007/s40744-021-00363-3>.
38. 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.
39. Chevalier X, Jerosch J, Goupille P et al. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(1): 113-119. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.094623>.
40. Ferring Pharmaceuticals. A 26 week, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of single intraarticular injection 1.2% sodium hyaluronate for treatment of painful osteoarthritis of the knee, with optional 26-week open-label safety extension). 2012. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00988091>.
41. Seikagaku Corporation. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Phosphate Buffered Saline-Controlled Study to Evaluate Effectiveness and Safety of a Single Intra-Articular Injection of Gel-One? for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee With Open-Label Safety Extension. 2016. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01934218>.
42. Teva Pharmaceuticals. A double-blind, randomized, study of the effectiveness and safety of hyaluronate injectable viscosupplement for treatment of osteoarthritis of the knee. 2018. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02495857>.
43. Arden NK, Akermark C, Andersson M et al. A randomized saline-controlled trial of NASHA hyaluronic acid for knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(2): 279-286. <https://dx.doi.org/10.1185/03007995.2013.855631>.
44. Puhl W, Bernau A, Greiling H et al. Intra-articular sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee: a multicenter, double-blind study. *Osteoarthritis Cartilage* 1993; 1(4): 233-241. [https://dx.doi.org/10.1016/s1063-4584\(05\)80329-2](https://dx.doi.org/10.1016/s1063-4584(05)80329-2).
45. Pereira TV, Saadat P, Bobos P et al. Effectiveness and safety of intra-articular interventions for knee and hip osteoarthritis based on large randomized trials: A systematic review and network meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2025; 33(2): 207-217. <https://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2024.08.014>.

- 
46. Shichikawa K, Maeda A, Ogawa N. [Clinical evaluation of sodium hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee]. *Ryumachi* 1983; 23(4): 280-290.
47. Altman RD, Rosen JE, Bloch DA et al. A double-blind, randomized, saline-controlled study of the efficacy and safety of EUFLEXXA for treatment of painful osteoarthritis of the knee, with an open-label safety extension (the FLEXX trial). *Semin Arthritis Rheum* 2009; 39(1): 1-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2009.04.001>.
48. Altman RD, Farrokhyar F, Fierlinger A et al. Analysis for Prognostic Factors from a Database for the Intra-Articular Hyaluronic Acid (Euflexxa) Treatment for Osteoarthritis of the Knee. *Cartilage* 2016; 7(3): 229-237. <https://dx.doi.org/10.1177/1947603515620890>.
49. Nishida Y, Kano K, Nobuoka Y et al. Efficacy and Safety of Diclofenac-Hyaluronate Conjugate (Diclofenac Etalhyaluronate) for Knee Osteoarthritis: A Randomized Phase III Trial in Japan. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73(9): 1646-1655. <https://dx.doi.org/10.1002/art.41725>.
50. Bliddal H, Beier J, Conaghan P et al. One-year performance of polyacrylamide hydrogel vs. hyaluronic acid: a randomised controlled study. *Osteoarthritis and Cartilage* 2022; 30: S370-S371. <https://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2022.02.497>.
51. Tschopp M, Pfirrmann CWA, Fucentese SF et al. A Randomized Trial of Intra-articular Injection Therapy for Knee Osteoarthritis. *Invest Radiol* 2023; 58(5): 355-362. <https://dx.doi.org/10.1097/rli.0000000000000942>.
52. Rutjes AW, Jüni P, da Costa BR et al. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157(3): 180-191. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-157-3-201208070-00473>.
53. Strand V, Baraf HSB, Lavin PT 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. <https://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2012.01.013>.

## Anhang 1: Für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur

### Systematische Übersichten

#### nicht E 1

Pereira TV, Saadat P, Bobos P et al. Effectiveness and safety of intra-articular interventions for knee and hip osteoarthritis based on large randomized trials: A systematic review and network meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2025; 33(2): 207-217. <https://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2024.08.014>.

#### nicht E7

Colen S, van den Bekerom MP, Mulier M 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 : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy* 2012; 26(4): 257-268. <https://dx.doi.org/10.2165/11632580-000000000-00000>.

Trigkilidas D, Anand A. The effectiveness of hyaluronic acid intra-articular injections in managing osteoarthritic knee pain. *Ann R Coll Surg Engl* 2013; 95(8): 545-551. <https://dx.doi.org/10.1308/rcsann.2013.95.8.545>.

#### nicht E9

Rutjes AW, Jüni P, da Costa BR et al. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157(3): 180-191. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-157-3-201208070-00473>.

Yang W, Chen ZH, Yi ZY et al. Effectiveness of intra-articular injection of hyaluronic acid versus placebo in the treatment of early and mid-stage knee osteoarthritis: A meta-analysis based on randomized, double-blind, controlled, clinical trials. *Chin J Tissue Eng Res* 2021; 25(23): 3760-3766. <https://dx.doi.org/10.12307/2021.051>.

#### nicht E10

Chavda S, Rabbani SA, Wadhwa T. Role and Effectiveness of Intra-articular Injection of Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Cureus* 2022; 14(4): e24503. <https://dx.doi.org/10.7759/cureus.24503>.

Jevsevar D, Donnelly P, Brown GA et al. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *J Bone Joint Surg Am* 2015; 97(24): 2047-2060. <https://dx.doi.org/10.2106/jbjs.N.00743>.

Migliorini F, Maffulli N, Schäfer L et al. Less Pain with Intra-Articular Hyaluronic Acid Injections for Knee Osteoarthritis Compared to Placebo: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)* 2024; 17(11). <https://dx.doi.org/10.3390/ph17111557>.

**RCT:**

**nicht E6**

Tschopp M, Pfirrmann CWA, Brunner F et al. Morphological and Quantitative Parametric MRI Follow-up of Cartilage Changes Before and After Intra-articular Injection Therapy in Patients With Mild to Moderate Knee Osteoarthritis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. Invest Radiol 2024. <https://dx.doi.org/10.1097/rli.0000000000001067>.

## Anhang 2: Recherchestrategien

Datum	18.06.24
Datenbank(en)	NLM PubMed ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi</a> )
Anzahl potenziell relevanter Treffer	129

### Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	osteoarthritis, knee[mh]	29,076
2	knee osteoarthritides[tiab] OR knee osteoarthritis[tiab] OR osteoarthritis of the knee[tiab] OR osteoarthritis of knee[tiab] OR gonarthrosis[tiab] OR gonarthroses[tiab]	21,680
3	knee[tiab]	186,020
4	osteoarthritides[tiab] OR degenerative arthritides[tiab] OR degenerative arthritis[tiab] OR osteoarthrosis[tiab] OR osteoarthroses[tiab] OR arthrosis[tiab] OR arthroses[tiab]	11,057
5	#3 AND #4	2,278
6	#1 OR #2 OR #5	38,219
7	hyaluronic acid[mh]	26,852
8	viscosupplementation[mh]	216
9	hyaluronic acid[tiab] OR viscosupplementation[tiab] OR Amvisc[tiab] OR Luronit[tiab] OR Hyvisc[tiab] OR Hyaluronan[tiab] OR Sodium Hyaluronate[tiab] OR Hyaluronate Sodium[tiab] OR Healon[tiab] OR Etamucine[tiab] OR Vitrax[tiab]	38,747
10	#7 OR #8 OR #9	43,344
11	injections, intra-articular[mh] OR intra-articular injection*[tiab] OR intraarticular injection*[tiab]	12,987
12	#10 AND #11	2,406
13	#6 AND #12	1,275
14	animals[mh] NOT humans[mh]	5,231,236
15	#13 NOT #14	1,203
16	((#15) AND ("english"[Language] OR "german"[Language])) AND (("2012"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))	814
17	#16 AND systematic[sb]	129

### Recherche in Epistemonikos (systematische Reviews)

Datum	18.06.24
Datenbank(en)	<a href="https://www.epistemonikos.org/de/advanced_search">https://www.epistemonikos.org/de/advanced_search</a>
Anzahl potenziell relevanter Treffer	56

**Suchstrategie**

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	(title:(hyaluronic acid OR viscosupplementation OR Amvisc OR Luronit OR Hyvisc OR Hyaluronan OR Sodium Hyaluronate OR Hyaluronate Sodium OR Healon OR Etamucine OR Vitrax) OR abstract:(hyaluronic acid OR viscosupplementation OR Amvisc OR Luronit OR Hyvisc OR Hyaluronan OR Sodium Hyaluronate OR Hyaluronate Sodium OR Healon OR Etamucine OR Vitrax)) AND (title:(knee osteoarthritis OR knee osteoarthritis OR osteoarthritis of the knee OR osteoarthritis of knee OR gonarthrosis OR gonarthroses) OR abstract:(knee osteoarthritis OR knee osteoarthritis OR osteoarthritis of the knee OR osteoarthritis of knee OR gonarthrosis OR gonarthroses)) / 2012 – 2024 / Systematic Reviews / no pmc	109

**PubMed Recherche (syst. Reviews) Hyaluronsäureinjektion bei Kniearthrose - update – 21.05.25**

(durchgeführt von: C. Preuß)

IGeL Nr. 40a

Amado Nr. 2153

Search	Query	Results
1	osteoarthritis, knee[mh]	31,037
2	knee osteoarthritis[tiab] OR knee osteoarthritis[tiab] OR osteoarthritis of the knee[tiab] OR osteoarthritis of knee[tiab] OR gonarthrosis[tiab] OR gonarthroses[tiab]	23,917
3	knee[tiab]	197,737
4	osteoarthritis[tiab] OR degenerative arthritis[tiab] OR degenerative arthritis[tiab] OR osteoarthrosis[tiab] OR osteoarthroses[tiab] OR arthrosis[tiab] OR arthroses[tiab]	11,253
5	#3 AND #4	2,323
6	#1 OR #2 OR #5	41,168
7	hyaluronic acid[mh]	28,514
8	viscosupplementation[mh]	228
9	hyaluronic acid[tiab] OR viscosupplementation[tiab] OR Amvisc[tiab] OR Luronit[tiab] OR Hyvisc[tiab] OR Hyaluronan[tiab] OR Sodium Hyaluronate[tiab] OR Hyaluronate Sodium[tiab] OR Healon[tiab] OR Etamucine[tiab] OR Vitrax[tiab]	41,813
10	#7 OR #8 OR #9	46,453
11	injections, intra-articular[mh] OR intra-articular injection*[tiab] OR intraarticular injection*[tiab]	13,714
12	#10 AND #11	2,563
13	#6 AND #12	1,349
14	animals[mh] NOT humans[mh]	5,338,494
15	#13 NOT #14	1,274
16	((#15) AND ("english"[Language] OR "german"[Language])) AND (("2024/06"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))	77
17	cochrane database of systematic reviews[ta]	17,007
18	search[tiab] OR MEDLINE[tiab] OR systematic review[tiab]	765,528
19	meta analysis[pt]	217,245
20	#17 OR #18 OR #19	832,312
21	#16 AND #20	25

Suchschritt 20: Medline systematische Reviews Suchfilter (high specificity)

(Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006 Oct;94(4):451-5.

Treffer: 24 (1 doppelt mit vorheriger Recherche)

**Epistemonikos Recherche Hyaluronsäureinjektion bei Kniearthrose - update – 21.05.25**

(durchgeführt von: C. Preuß)

IGeL Nr. 40a

Amado Nr. 2153

Line	Query	Hits
1	(title:(hyaluronic acid OR viscosupplementation OR Amvisc OR Luronit OR Hyvisc OR Hyaluronan OR Sodium Hyaluronate OR Hyaluronate Sodium OR Healon OR Etamucine OR Vitrax) OR abstract:(hyaluronic acid OR viscosupplementation OR Amvisc OR Luronit OR Hyvisc OR Hyaluronan OR Sodium Hyaluronate OR Hyaluronate Sodium OR Healon OR Etamucine OR Vitrax)) AND (title:(knee osteoarthritis OR knee osteoarthritis OR osteoarthritis of the knee OR osteoarthritis of knee OR gonarthrosis OR gonarthroses) OR abstract:(knee osteoarthritis OR knee osteoarthritis OR osteoarthritis of the knee OR osteoarthritis of knee OR gonarthrosis OR gonarthroses)) / 2024 – 2025 / Systematic Reviews	41

Treffer: 19 (22 doppelt)

**PubMed Recherche (Primärstudien) Hyaluronsäureinjektion bei Kniearthrose – update – 26.06.24**

(durchgeführt von: C. Preuß)

IGeL Nr. 40a

Amado Nr. 2153

Search	Query	Results
1	osteoarthritis, knee[mh]	29,107
2	knee osteoarthritis[tiab] OR knee osteoarthritis[tiab] OR osteoarthritis of the knee[tiab] OR osteoarthritis of knee[tiab] OR gonarthriti*[tiab] OR gonarthro*[tiab]	21,907
3	knee[tiab]	186,281
4	osteoarthritis[tiab] OR degenerative arthritis[tiab] OR degenerative arthritis[tiab] OR osteoarthrosis[tiab] OR osteoarthroses[tiab] OR arthrosis[tiab] OR arthroses[tiab]	11,060
5	#3 AND #4	2,281
6	pain*[tiab] OR ache*[tiab] OR achin*[tiab] OR discomfort*[tiab]	976,663
7	#3 AND #6	42,517
8	stiff*[tiab]	110,548
9	#3 AND #8	6,415
10	#1 OR #2 OR #5 OR #7 OR #9	70,066
11	hyaluron*[tw] OR hylan*[tw] OR viscosup*[tw] OR viskosup*[tw] OR (visco*[tw] AND suppl*[tw]) OR synvisc*[tw] OR orthovisc*[tw] OR ostenil*[tw] OR suplasyn*[tw] OR arthrum*[tw] OR synov-hyal*[tw] OR artz*[tw] OR biotty*[tw] OR go-on*[tw] OR healon*[tw] OR hya-ject*[tw] OR hyalgan*[tw] OR hyalart*[tw] OR hyalectin*[tw] OR nuflexxa*[tw] OR polireumin*[tw] OR hy-gag*[tw] OR nrd101*[tw] OR (nrd[tw] AND 101[tw]) OR replasyn*[tw] OR supartz*[tw]	71,458
12	#10 AND #11	2,174
13	((#13) AND ("english"[Language] OR "german"[Language])) AND (("2021/09"[Date - Entry] : "3000"[Date - Entry]))	436
14	animals[mh] NOT humans[mh]	5,233,249
15	#13 NOT #14	412
16	randomized controlled trial[pt]	617,037
17	controlled clinical trial[pt]	707,681
18	clinical trials as topic[mesh:noexp]	202,649
19	random*[tiab]	1,531,138
20	placebo[tiab]	256,477
21	trial[ti]	311,603
22	study[ti]	1,856,303
23	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	3,627,042
24	#15 AND #23	214

**Suchschritt 23: Medline klinische Studien Suchfilter sensitivity- and precision-maximizing**

(basierend auf: Cochrane RCT filters. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Paynter R, Rader T, Thomas J, Wieland LS. Chapter 4: Searching for and selecting studies In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated October 2023). Cochrane, 2023. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook) [Ovid, PubMed] und PubMed)

**PubMed Recherche (Primärstudien) Hyaluronsäureinjektion bei Kniearthrose - update – 06.06.25**

(durchgeführt von: C. Preuß)

IGeL Nr. 40a

Amado Nr. 2153

Search	Query	Results
1	osteoarthritis, knee[mh]	31,181
2	knee osteoarthritis[tiab] OR knee osteoarthritis[tiab] OR osteoarthritis of the knee[tiab] OR osteoarthritis of knee[tiab] OR gonarthrosis[tiab] OR gonarthroses[tiab]	24,048
3	knee[tiab]	198,372
4	osteoarthritis[tiab] OR degenerative arthritis[tiab] OR degenerative arthritis[tiab] OR osteoarthrosis[tiab] OR osteoarthroses[tiab] OR arthrosis[tiab] OR arthroses[tiab]	11,263
5	#3 AND #4	2,326
6	#1 OR #2 OR #5	41,359
7	hyaluronic acid[mh]	28,603
8	viscosupplementation[mh]	228
9	hyaluronic acid[tiab] OR viscosupplementation[tiab] OR Amvisc[tiab] OR Luronit[tiab] OR Hyvisc[tiab] OR Hyaluronan[tiab] OR Sodium Hyaluronate[tiab] OR Hyaluronate Sodium[tiab] OR Healon[tiab] OR Etamucine[tiab] OR Vitrax[tiab]	41,980
10	#7 OR #8 OR #9	46,620
11	injections, intra-articular[mh] OR intra-articular injection*[tiab] OR intraarticular injection*[tiab]	13,748
12	#10 AND #11	2,573
13	#6 AND #12	1,353
14	animals[mh] NOT humans[mh]	5,344,135
15	#13 NOT #14	1,277
16	((#15) AND ("english"[Language] OR "german"[Language])) AND (("2024/06"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))	80
17	randomized controlled trial[pt]	640,495
18	controlled clinical trial[pt]	731,274
19	randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR randomly[tiab]	1,245,268
20	clinical trials as topic[mesh:noexp]	205,130
21	trial[ti]	337,400
22	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	1,704,475
23	#16 AND #22	31

Suchschritt 22: Medline klinische Studien Suchfilter sensitivity- and precision-maximizing Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Paynter R, Rader T, Thomas J, Wieland LS. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [last updated September 2024]. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5. Cochrane, 2024. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)

Treffer: 28 (3 doppelt)

## Anhang 3: Auswahlprozess Leitreview

Abbildung 3: Flowchart zum Auswahlprozess

