

Sonderdruck aus

Orthopädische Praxis



Zeitschrift für Orthopädie, Orthopädische Chirurgie und Unfallchirurgie

7/2007

Offizielles Organ der Vereinigung Süddeutscher Orthopäden e. V.

43. Jahrgang

Seite 370–373

S. Rehm, E.-L. Wulle

Hyaluronsäure in der konservativen Therapie der Gonarthrose



MEDIZINISCH LITERARISCHE
VERLAGSGESELLSCHAFT MBH, UELZEN
Postfach 11 51 / 11 52 · 29501 Uelzen
ISSN 0030-588X

www.mlverlag.de

Hyaluronsäure in der konservativen Therapie der Gonarthrose

Aus dem Orthopädischen Zentrum Bad Mergentheim

Zusammenfassung

Schlüsselwörter: Gonarthrose – konservative Therapie – Hyaluronsäure

Fragestellung: In einer prospektiven klinischen Studie soll der Effekt von intraartikulären Hyaluronsäureinjektionen bei Gonarthrose untersucht werden. **Material und Methode:** Es wurden 50 konsekutive Patienten mittels intraartikulärer Hyaluronsäureinjektionen bei Gonarthrose behandelt, darunter 33 weiblich und 17 männlich. Das Durchschnittsalter betrug 66 Jahre (21–92 J.), der BMI durchschnittlich 29,3 kg/m² (19,6–43,9 kg/m²). Es wurden 5 Injektionen im Wochenabstand verabreicht. **Ergebnisse:** Das Nachuntersuchungsintervall betrug durchschnittlich 70,3 Tage (19–69 T.). Es traten keine Komplikationen auf. Der WOMAC-Score verbesserte sich hochsignifikant von 52,1 auf 35,2 Punkte, ebenso der Lequesne-Score von 12,7 auf 9,2 Punkte und der Tegner & Lysholm Activitiescore von 3,3 auf 5,7 Punkte. Die intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure stellt in unserer Augen eine sinnvolle konservative Therapieoption bei Gonarthrose dar.

knieendoprothetischen Versorgung zugunsten verbesserter Lebensqualität hinauszögert werden (1, 2, 3).

In einer prospektiven klinischen Studie soll der Effekt einer intraartikulären Hyaluronsäuretherapie bei Gonarthrosepatienten anhand gängiger Kniefunktions-Scores evaluiert und deren Nutzen quantifiziert werden.

Material und Methode

In unsere prospektive klinische Studie wurden 50 konsekutive Patienten mit Gonarthrose oder Knorpelschäden (Arthrose-Grad n. Kellgren-Lawrence [4] 0°=2, I°=8, II°=11, III°=24, IV°=4, bei einem Patienten mangels radiolog./arthroskop. Befund n. b.) des Knies eingeschlossen, 33 weiblich und 17 männlich. Das rechte Knie war 24-mal, das linke 26-mal betroffen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 65,9 Jahre (21,4–92,6 Jahre) (Abb. 1). Das Durchschnittsgewicht der Patienten betrug 81,6 kg (52,0–120,0 kg), die Körperlänge 167 cm (146–185 cm) und der Body-Mass-Index (BMI) 29,2 (19,8–43,9) (Abb. 2). Die Beschwerdedauer vor Therapiebeginn betrug im Schnitt 37 Monate (3 Wochen bis 30 Jahre). Hyaluronsäure (2 ml, entspr. 20 mg OSTENIL®, Fa. TRB Chemedica, Haar) wurde insgesamt dreimal im Wochenabstand intraartikulär appliziert. Die Nachuntersuchung fand nach rund drei Wochen statt (13 Tage bis 69 Tage).

Einführung

Von einer Gonarthrose sind in Deutschland über 25 % aller über 60-Jährigen betroffen, Frauen häufiger als Männer.

An keinem anderen Gelenk tritt Arthrose so häufig auf wie am Knie. Die Versorgung mit einer Knieendoprothese stellt jedoch für die betroffenen Patienten oft eine wesentliche Minderung der Lebensqualität dar (1). Eine konservative Therapie mit Chondroprotektiva wie beispielsweise intraartikulär applizierten Hyaluronaten kann krankheitsmodifizierend wirken durch ihre viscosupplementativen, chondronutritiven und antiphlogistischen Eigenschaften sowie die vergleichsweise langsame Pharmakokinese. Die Progression der Arthrose kann dadurch aufgehalten, Schmerz und Entzündungszeichen gebessert und die Notwendigkeit einer

Alters- und Geschlechterverteilung

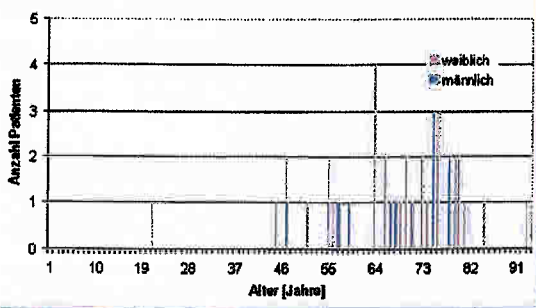


Abb. 1: Alters- und Geschlechterverteilung.

Summary

Ergebnisse

Sowohl vor als auch nach Therapie wurden Ruheschmerz, Bewegungsschmerz, Einschränkung von Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) und die vom Patienten empfundene subjektive Besserung ermittelt. In allen Kategorien trat eine deutliche Verbesserung ein (Abb. 3). Die Besserung wurde von den Patienten durchschnittlich nach der zweiten Injektion festgestellt.

Zusätzlich konnten anhand der erhobenen Parameter der WOMAC-Kniescore (5), Lequesne (6) und der Tegner & Lysholm-Aktivitätsscore (7) ermittelt werden (Abb. 4 und 5).

Die Werte im WOMAC-Score verbesserten sich hochsignifikant ($p < 0,05$) von 52,1 auf 35,5 Punkte (durchschnittlich um 16,5 Punkte).

Der Lequesne-Score verbesserte sich ebenfalls hochsignifikant von 12,7 auf 9,2 Punkte (durchschnittlich um 3,6 Punkte).

Auch der Tegner & Lysholm-Aktivitätsscore verbesserte sich hochsignifikant von 2,3 auf 3,7 Punkte (durchschnittlich um 2,5 Punkte).

Unerwünschte Ereignisse (Infekte, Nervenläsionen, Unverträglichkeiten o. ä.) wurden nicht berichtet.

Key words: gonarthritis – non-operative treatment – hyaluronate

Hyaluronate in the Non-operative Treatment of Gonarthritis

Aims: The effect of intraarticular hyaluronate injection in gonarthritis was evaluated in this prospective clinical trial. **Material and methods:** Fifty consecutive patients were treated with intraarticular hyaluronate in gonarthritis, 33 women and 17 men. The average age was 66 years (21–93 y.), the average BMI reached 29.3 kg/m² (19.8–43.9 kg/

m²). Hyaluronate was injected three times, once weekly. **Results:** The follow-up averaged 18.6 days (13–69 d.). Adverse events did not occur. The WOMAC score improved highly significant from 52.1 to 35.5, as well as the Lequesne score from 12.7 to 9.2 and the Tegner & Lysholm activity score improved from 2.3 to 3.7. We consider intraarticular hyaluronate injection a reasonable non-operative treatment in gonarthritis.

Diskussion

Zur Behandlung der Gonarthrose mit Hyaluronsäure wurden bereits in der Vergangenheit zahlreiche prospektive klinische Studien (3, 8, 9, 10, 11, 14), aber auch Metaanalysen (12, 13, 16) durchgeführt. Die Patientenzahlen in den prospektiven Einzeluntersuchungen sind durchaus repräsentativ (n = 20 bis 120). In der vorliegenden Studie wurden anders als in Vergleichsstudien auch höhere Arthrose-

Gewicht, Körpergröße und BMI

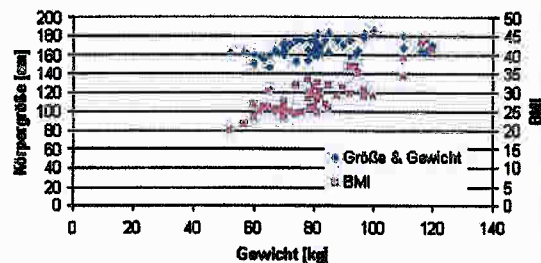


Abb. 2: Körpergewicht, Körpergröße und Body-Mass-Index (BMI).

Tab. I: Vergleich der Behandlungsergebnisse n. intraartikulären Hyaluronsäure-Injektionen verschiedener Autoren (n = Anzahl Patienten; Follow-up = Nachuntersuchungsintervall [Tage]; Grad = Arthrosegrad n. Kellgren & Lawrence; Besserung = Signifikanzniveau, der Beschwerdebesserung).

Autoren	n	Alter	Grad	Follow-up	WOMAC	Lequesne	Tegner & Lysholm	Signifikanzniveau
Die Studie	50	66,9	15,6	18,6	35,5	9,2	3,7	keine
Baron ¹								Kellgren
Bellemain ²	20		9,0		33,8			
Moser ³								
Bavlin ⁴	116		12,2					
Shi ⁵	71		9,0					Missverständl. in III
Estrella ⁶	129	67	2,8	11,0	3			
Est ⁷	225							
Lim ⁸								
Miller ⁹	26		3,8	11				

Veränderung der Parameter Ruhe-, Bewegungsschmerz u. ADL unter Hyaluronat-Therapie

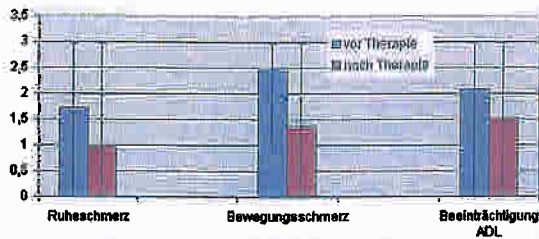


Abb. 3: Veränderung von Ruhe-, Bewegungsschmerz und Alltagsaktivitäten (Activities in daily living, ADL) unter Hyaluronsäuretherapie.

Veränderung des WOMAC-Scores unter Hyaluronat-Therapie

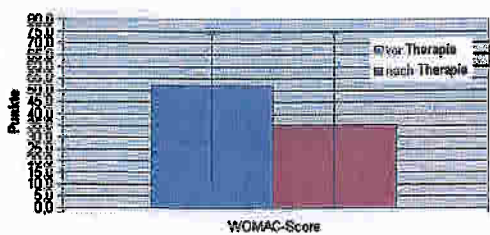


Abb. 4: Veränderung des WOMAC-Scores unter Hyaluronsäuretherapie.

Veränderung von Kniescores unter Hyaluronat-Therapie

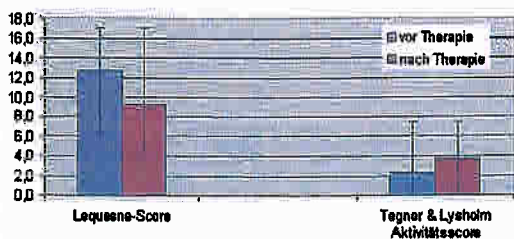


Abb. 5: Veränderung des Lequesne-Scores sowie Tegner & Lysholm-Aktivitäts-Scores unter Hyaluronsäuretherapie.

grade (bis Grad IV) behandelt. Trotzdem bleiben die Ergebnisse vergleichbar (Tab. I). Nahezu durchgehend werden signifikante Verbesserungen der Arthrosebeschwerden durch die Hyaluronsäuretherapie berichtet, hingegen konnten Moser et al. (9) keinen Unterschied zur Placebobehandlung finden. In dieser Untersuchung (9) wurden allerdings sowohl Hyaluronsäure, Orthokintherapie (Orthokin® ACS) und Placebo miteinander verglichen.

Die positiven Wirkungen lassen sich regelmäßig bereits während der Therapie (hier meist schon nach der zweiten Injektion) und im kurzfristigen Verlauf (14, 17) feststellen, sie bestehen aber auch mittelfristig (3, 8) und langfristig (10) fort.

Dabei ist die intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure gegenüber anderen biologischen Therapieverfahren (z. B. Orthokin® ACS) bedeutend kostengünstiger und hat gegenüber der traditionell noch weit verbreiteten Praxis der Kortikoidinjektion keine negativen Auswirkungen auf den Knorpelmetabolismus.

Schlussfolgerung

Die intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure stellt für uns bei Gonarthrose Grad I-IV eine wichtige und kostengünstige Behandlungsoption dar. Sie kann bei denkbar geringer Komplikationsrate für die überwiegende Mehrzahl der Gonarthrosepatienten die Progression des Leidens aufhalten, Schmerz und Entzündungszeichen bessern und die Notwendigkeit einer knieendoprothetischen Versorgung zugunsten verbesserter Lebensqualität hinauszögern, insbesondere wenn ein operatives Vorgehen nicht gewünscht oder mit überdurchschnittlich hohen bzw. nicht vertretbaren Risiken vergesellschaftet wäre.

Literatur

1. Barrett, J. P. et al.: Clin Drug Invest. 22 (2002) 87-97.
2. Goldberg, V. M. et al.: Osteoarthritis and Cartilage. 13 (2005) 216-224.
3. Jubb, R. W. et al.: Arthritis Rheum 44 (S9) (2001) 155.
4. Kellgren, J. H., J. S. Lawrence: Radiological Assessment of Osteoarthritis. Ann Rheum Dis 16 (1957) 494.
5. Bellamy, N.: The Arthritis Index (WOMAC) In: N. Bellamy: Osteoarthritis - an evaluative index for clinical trials. (ex-

cerpt) Hamilton, Canada: McMaster University, 1982.

6. Lequesne, M. G., C. Mery, M. Samson, P. Gerard: Indexes of severity of osteoarthritis of the hip and knee. Validation - Value in comparison with other assessment tests. Scand J Rheumatology Suppl 65 (1987) 85-89.
7. Tegner, Y., J. Lysholm: Rating systems in the evaluation of knee ligament injuries. Clin Orthop 198 (1985) 43-49.
8. Peterlein, C.-D.: Evaluation der klinisch-funktionellen Ergebnisse und der Lebensqualität von Patienten mit Kniegelenksarthrose nach Hyaluronsäurebehandlung. Dissertation am Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie.
9. Moser, C., A. W. A. Baltzer, S. A. Jansen, C. Ohmann, R. Krauspe: Wirksamkeit und Sicherheit intraartikulärer Osteoarthrosebehandlung mit Autologem Orthokin® Conditioniertem Serum (Orthokin® ACS) im Vergleich zu Hyaluronsäure und Placebo. Orthopädische Klinik und Poliklinik der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Moorenstraße 5, Zentrum für Molekulare Orthopädie, Königsallee 53-55, Düsseldorf, und Gemeinschaftspraxis Dr. Beckmann/Jansen, Talstrasse 4, Mettmann, und Koordinierungsstelle für Klinische Studien (KKS) der HHU, Düsseldorf.
10. Bach, G. L.: Vortrag, 1. Internationales Gießener Arthrose-Symposium 2000.
11. Jagel'skii, V. P., I. I. U. Sugurova, V. V. Dobrzanskii, S. A. Isaenko: Efficacy of the preparation osteonil in the treatment of gonarthrosis. Voen Med Zh Dec; 324 (12) (2003) 53-55.
12. Saito, S.: The usefulness of hyaluronate injection in patients with RA. Clin Calcium Jun; 13 (6) (2003) 746-749.
13. Shi, Z., C. Guo, M. Awad: Hyaluronate for temporomandibular joint disorders. Cochrane Database Syst Rev (1) (2003) CD002970.
14. Petrella, R. J., M. D. Di Silvestro, C. Hildebrand: Effects of hy-

- aluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Intern Med* Feb 11; 162 (3) (2002) 292-298.
15. *Dai, G. F., J. W. Tang, S. J. Wang, Q. Liu, D. P. Shi*: Efficacy of intra-articular injection of sodium hyaluronate in post-operation treatment of the knee. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi Jan*; 16 (1) (2002) 16-18.
16. *Ling, P. X., H. Liang, Y. L. He, T. M. Zhang*: The application of sodium hyaluronate in joint diseases. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi Jan*; 16 (1) (2002) 1-4.
17. *Miltner, O., U. Schneider, C. H. Siebert, D. C. Wirtz, F. U. Niet-hard*: Measuring isokinetic force in patients with gonarthrosis before and after hyaluronic acid therapy. *Z Orthop Ihre Grenzgeb Jul-Aug*; 139 (4) (2001) 340-345.

Anschrift für die Verfasser:

Dr. med. S. Rehm
Orthopädisches Zentrum
Bad Mergentheim
Bahnhofstr. 10
D-97980 Bad Mergentheim
E-Mail: SCT_REHM@WEB.de



MEDIZINISCH LITERARISCHE VERLAGSGESELLSCHAFT MBH

Postfach 11 51/11 52, 29501 Uelzen

Tel. (05 81) 808-91 814, Fax (05 81) 808-91 890

E-Mail: anzeigen@mlverlag.de www.mlverlag.de

Hyaluronic acid in the conservative treatment of knee osteoarthritis

From the Bad Mergentheim Orthopaedic Centre

Summary

Key words: knee osteoarthritis, conservative treatment, hyaluronic acid

Aims: The effect of intra-articular injection of hyaluronic acid in knee osteoarthritis was evaluated in this prospective clinical trial.

Material and methods: Fifty consecutive patients (33 women, 17 men) with knee osteoarthritis were treated with intra-articular injections of hyaluronic acid. The average age was 66 years (21 - 93

years of age), the average BMI was 29.3 kg/m² (19.3-43.9 kg/m²). Hyaluronic acid was injected three times, at the rate of one intra-articular injection per week.

Results: The follow-up averaged 18.6 days (13-69 days). No adverse events occurred. The WOMAC score improved in a

highly significant manner from 52.1 to 35.5 points. The Lequesne score also improved from 12.7 to 9.2 points and the Tegner & Lysholm activity score improved from 2.3 to 3.7 points. We consider intra-articular injections of hyaluronic acid to be a reasonable conservative treatment in knee osteoarthritis

Introduction

In Germany, over 25% of people over 60 years of age suffer from knee osteoarthritis, with women more frequently than men. Osteoarthritis affects knees more frequently than other joints. Treatment with a knee endoprosthesis often represents a substantial reduction of the quality of life for these patients (1). A conservative treatment with chondroprotectives, for example intra-articular Hyaluronic acid, can modify the course of the disease due to its viscosupplementative, chondronutritive and anti-inflammatory properties as well as its comparatively slow pharmacokinetics. The progression of osteoarthritis can be delayed, pain and inflammation reduced, and the need for an endoprosthesis can be delayed, thus improving the quality of life of these patients (1, 2, 3).

In a prospective clinical trial, the effect of intra-articular hyaluronic acid treatment of patients suffering from knee osteoarthritis was evaluated using the usual knee function scores and its benefits were quantified.

Material and Methods

Fifty patients (33 female, 17 male) suffering from knee osteoarthritis (osteoarthritis grade 0 = 2, I = 8, II = 11, III = 24, IV = 4 according to Kellgren-Lawrence [4], with one patient missing an X-ray/arthroscopic grading) or cartilage damage were included in our prospective clinical trial.

The right knee was affected 24 times, while the left knee was affected 26 times. The average age of the patients was 65.9 years (range: 21.4 - 92.6 years of age) (Fig. 1).

Varia

Knee osteoarthritis

The average weight of the patients was 81.6 kg (range: 52.0 - 120.0 kg), the average height was 167 cm (range: 146 - 185 cm) and the Body Mass Index (BMI) averaged 29.2 (range: 19.8 - 43.9) (Fig. 2).

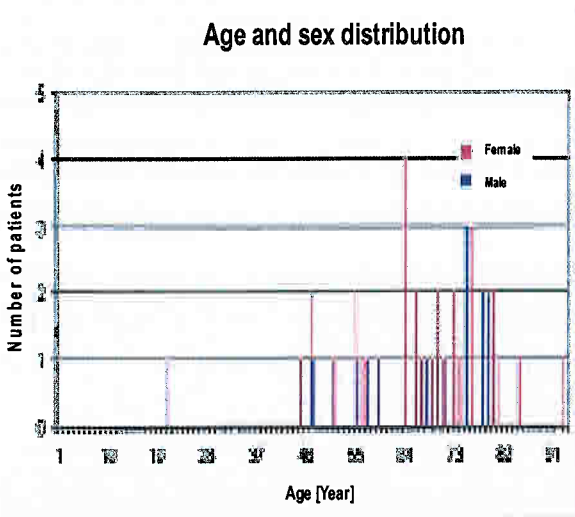


Fig 1: Age and sex distribution

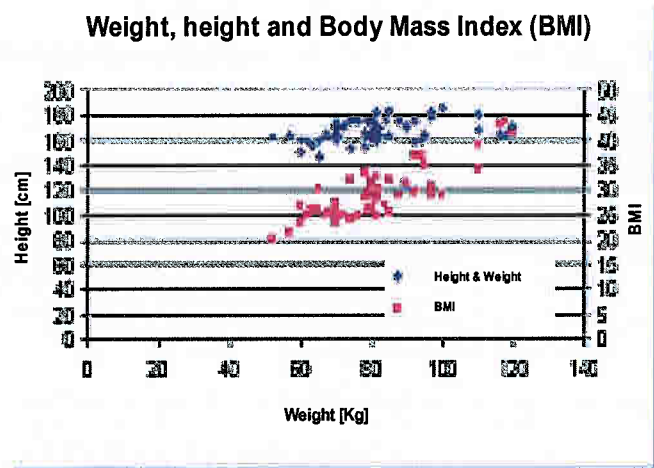


Fig 2: Weight, height and Body Mass Index (BMI)

The duration of the pain before the start of treatment was an average of 37 months (range: 3 weeks to 30 years). Hyaluronic acid (2 ml, corresponding to 20 mg OSTENIL®, from the company TRB Chemedica, Haar) was injected intra-articularly three times, at a rate of one injection per week.

The follow-up took place after approximately three weeks (13 days to 69 days).

Results

The parameters pain at rest, pain on movement, impairment in activities of daily life and the subjective improvement felt by patients were evaluated both before and after treatment. A clear improvement was observed in all categories (Fig. 3). On average, patients had already noticed the improvements after the second injection.

Varia

Knee osteoarthritis

Change in the parameter resting pain, pain on movement and ADL under Hyaluronic acid treatment

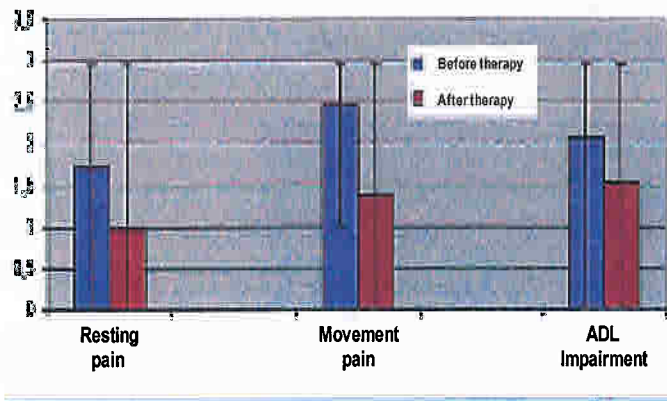


Fig 3: Change in the parameter resting pain, pain on movement and ADL under Hyaluronic acid treatment

Additionally, these effects were measured using the parameters of the WOMAC knee score (5), the Lequesne score (6) and the Tegner & Lysholm activity score (7) (Fig. 4 and 5).

Change in the WOMAC scores under Hyaluronic acid treatment

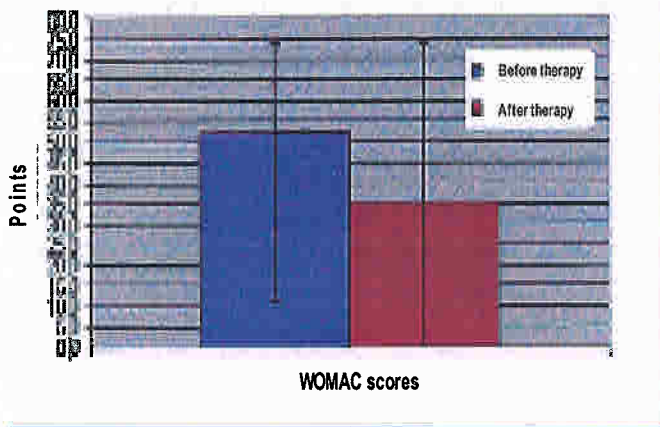


Fig 4: Change in the WOMAC scores under Hyaluronic acid treatment

Change in the knee scores under Hyaluronic acid treatment

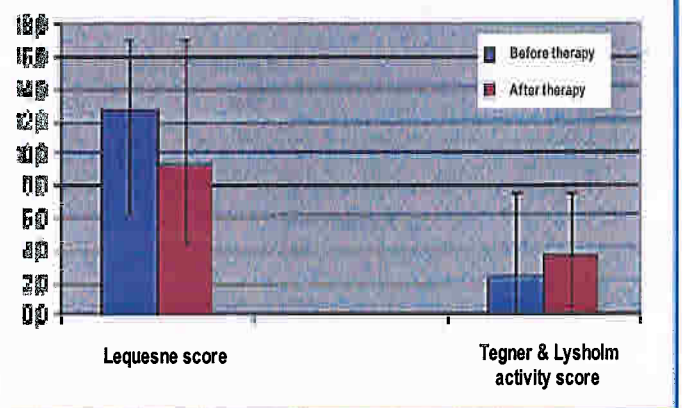


Fig 5: Change in the Lequesne score and Tegner & Lysholm activity score under Hyaluronic acid treatment

The value of the WOMAC score improved in a highly significant manner ($p < 0.05$) from 52.1 to 35.5 points (average: 16.5 points). Similarly, the Lequesne score improved in a highly significant manner from 12.7 to 9.2 points (average: 3.6 points). The Tegner & Lysholm activity score also improved in a highly significant manner from 2.3 to 3.7 points (average: 2.5 points).

No adverse events (infections, nerve lesions, incompatibilities, etc.) were reported.

Varia

Knee osteoarthritis

Discussion

Numerous prospective clinical trials on the treatment of knee osteoarthritis with hyaluronic acid (3, 8, 9, 10, 11, 14), as well as meta-analyses (12, 13, 16), have already been carried out previously. The number of patients in the prospective individual investigations is quite representative (n= 20 to 120). Our trial differs from other similar trials in that it also includes treatment of higher grades of osteoarthritis (up to grade IV). Nevertheless, results are similar (Table I).

Table 1: Comparison of results of treatment with intra-articular injections of hyaluronic acid from different authors (n = number of patients), Follow-up = follow-up interval (days); Grade = osteoarthritis grading according to Kellgren & Lawrence; Improvement = Level of significance for improvement from complaints).

Author	n	Age	Follow-up	Grade	WOMAC	Lequesne	Tegner & Lysholm	Complications	Improvement
This study	22	60.8	17	I-IV	31.8	8.5	5.0	none	<0.005
Barett ¹								none	<0.05
Peterlein ⁸	20		90			8.8			<0.05
Moser ⁹									>0.05
Bach ¹⁰	115		182						<0.05
Shi ¹³	71		90					Discomfort after injection	<0.05
Petrella ¹⁴	120	67	28	I-III	x				<0.05
Dai ¹⁵	225								<0.05
Ling ¹⁶									<0.05
Miltner ¹⁷	43		35	II					<0.01

In almost all cases a significant decrease in osteoarthritis pain as a result of intra-articular hyaluronic acid treatment has been reported, although Moser and al. (9) did not find any difference between treatment with hyaluronic acid and placebo. However, in their trial they compared hyaluronic acid with orthokine (Orthokin® ACS) and placebo (9).

The positive effects of treatment are already observed during the course of treatment (in this study, already after the second injection) and in the short term (14, 17), but they also continue in the medium term (3, 8) as well as in the long term (10).

At the same time, intra-articular injections of Hyaluronic acid, unlike other biological therapies (e.g. Orthokin® ACS), are significantly more economical and do not have any adverse effects on the cartilage metabolism, in contrast with the traditional and still widely-used practice of corticoid injections.

Conclusion

In our opinion, intra-articular injections of hyaluronic acid represent an effective and economical conservative treatment option for grade I-IV knee osteoarthritis. It can curb the progression of pain for the majority of patients suffering from knee osteoarthritis, with a small incidence of complications, decrease pain and inflammation and delay the requirement for knee endoprosthesis, thus improving the quality of life of the patients, especially if an operation is not desirable or if it is associated with high and/or unacceptable risks.

Bibliography

1. Barrett J.P., et al.: *Clin Drug Invest* 22 (2002) 87-97.
2. Goldberg V.M. et al.: *Osteoarthritis Cartilage* 13 (2005) 216-24.
3. Jubb R.W. et al.: *Arthritis Rheum.* 44 (S9) (2001) 155.
4. Kellgren J.H., J.S. Lawrence. *Radiological Assessment of Osteoarthrosis.* *Ann Rheum Dis* 16 (1957) 494.
5. Bellamy N., *The Arthritis Index (WOMAC) in: N. Bellamy; Osteoarthritis – an evaluative index for clinical trials.* MSc Thesis. (excerpt) Hamilton, Canada: McMaster University, 1982.
6. Lequesne M. G., C. Mery, M. Samson, P. Gerard : *Indexes of severity of osteoarthritis of the hip and knee. Validation – Value in comparison with other assessment tests.* *Scand J. Rheumatology Suppl* 65 (1987) 85-89.
7. Tegner Y., J. Lysholm: *Rating systems in the evaluation of knee ligament injuries.* *Clin Orthop* 198 (1985) 43-49.
8. Peterlein, C.-D.: *Evaluation der Klinisch-funktionellen Ergebnisse und der Lebensqualität von Patienten mit Kniegelenksarthrose nach Hyaluronsäurebehandlung.* Dissertation am Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie.
9. Moser C.A., W.A. Baltzer, S. A. Jansen, C. Ohmann, R. Krauspe: *Wirksamkeit und Sicherheit intraartikulärer Osteoarthrosebehandlung mit Autologem Orthokin® Conditionierten Serum (Orthokin® ACS) im Vergleich zu Hyaluronsäure und Placebo.* Orthopädische Klinik und Poliklinik der Heinrich-Heine Universitäts Düsseldorf, Moorenstrasse 5, Zentrum für Molekulare Orthopädie. Königsallee 53-55 Düsseldorf, und Gemeinschaftspraxis Dr. Beckmann/Jansen, Talstrasse 4, Mettmann, und Koordinierungsstelle für Klinische Studien (KKS) der HHU, Düsseldorf.
10. Bach G.L.: *Vortrag, 1. Internationales Giessener Arthrose-Symposium 2000.*
11. Iagel'skii, V.P., I. I. Sugurova, V. V. Dobrzhanskii, S.A. Isaenko: *Efficacy of the preparation Ostenil in the treatment of gonarthrosis.* *Voen Med Zh Dec; 324 (12) (2003) 53-55.*
12. Saito S.: *The usefulness of hyaluronate injection in patients with RA.* *Clin Calcium Jun; 13 (6) (2003) 746-749.*
13. Shi Z., C. Guo, M. Awad: *Hyaluronate for temporomandibular joint disorders.* *Cochrane Database Syst Rev (1) (2003) CD002970.*
14. Petrella R.J., M.D. Di Silvestro, C. Hildebrand: *Effects of hyaluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial.* *Arch Intern Med Feb 11; 162 (3) (2002) 292-298.*
15. Dai G.F., J.W. Tang, S.J. Wang, Q. Liu, P. Shi: *Efficacy of intra-articular injection of sodium hyaluronate in post-operation treatment of the knee.* *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi Jan; 16 (1) (2002) 16-18.*
16. Ling P.X., H. Liang, Y.L. He, T.M. Zhang: *The application of sodium hyaluronate in joint diseases.* *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi Jan; 16 (1) (2002) 1-4.*
17. Miltner O., U. Schneider, C.H. Siebert, D.C. Wirtz, F.U. Niethard: *Measuring isokinetic force in patients with gonarthrosis before and after hyaluronic acid therapy.* *Z Orthop Ihre Grenzgeb Jul-Aug; 139 (4) (2001) 340-345.*

Authors address:

Dr. med. S. Rehm

Orthopädisches Zentrum

Bad Mergentheim

Bahnhofstrasse 10

D-97980 Bad Mergentheim

E-Mail: SCT_REHM@WEB.de