

Johan Arjen Christiaan de Heus<sup>1</sup>, Kristien Hendrik Vuylsteke<sup>1</sup>, Geert Alfons Declercq<sup>1</sup>

# Die Wirkung von intraartikulärer Hyaluronsäure nach einer arthroskopischen Meniskusoperation\*

Ergebnisse aus einer randomisierten, kontrollierten Blindstudie

*The effect of intraarticular hyaluronic acid after arthroscopic meniscus surgery*

Results of a randomized, controlled, blinded clinical trial

**Zusammenfassung:** Zur Auswertung der Wirkung einer einzelnen intraartikulären Hyaluronsäureinstillation (HA-Instillation) unmittelbar nach einer arthroskopischen Meniskusoperation auf Nebenwirkungen nach dem Eingriff wurde eine randomisierte, kontrollierte Blindstudie mit 64 Patienten durchgeführt, die 2 Gruppen zugeteilt wurden: ausschließlich Arthroskopie (Kontrollgruppe, C-Gruppe) bzw. Arthroskopie mit einer zusätzlichen Verabreichung einer einzelnen HA-Lösungsinstillation (10 ml 0,5-prozentiger HA; HA-Gruppe). 58 Patienten schlossen die Studie ab. Die Daten liefern einen Nachweis für den Nutzen von zusätzlichen Schmerzmitteln nach der HA-Behandlung. Die gesundheitliche Lebensqualität in beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant. Nach 2 Wochen traten in der HA-Gruppe signifikant weniger Gelenkgüsse auf. Die Defizite in der Beweglichkeit des Knies gingen in der HA-Gruppe stärker zurück; die höchste beobachtete Überlegenheit bestand 2 Wochen nach der Operation. Außerdem konnten die Patienten der HA-Gruppe 6 Tage früher an ihren Arbeitsplatz zurückkehren und nahmen sportliche Aktivitäten 8 Tage früher als die Patienten der C-Gruppe wieder auf.

**Schlüsselwörter:** Hyaluronsäure, arthroskopische Meniskusoperation, randomisiert, kontrolliert, doppelblind, Behandlungsstudie

## Zitierweise

de Heus JAC., Vuylsteke KH, Declercq GA: Die Wirkung von intraartikulärer Hyaluronsäure nach einer arthroskopischen Meniskusoperation. Ergebnisse aus einer randomisierten, kontrollierten Blindstudie. OUP 2016; 10: 582–591 DOI 10.3238/oup.2016.0582–0591

## Einleitung

Meniskusrisse zählen zu den häufigsten Knieverletzungen. Bestehen die Symp-

tome nach einer konservativen Behandlung fort, kann eine arthroskopische Meniskusoperation indiziert sein, um eine Vergrößerung des Risses durch

Bewegung und eine Beschädigung des empfindlichen Knorpels durch Meniskusfragmente zu verhindern. Hinsichtlich der langfristigen Vorteile einer ar-

**Summary:** To evaluate the effect of a single intraarticular hyaluronan (HA) instillation after arthroscopic meniscus surgery on post-interventional side effects, a randomized, controlled, blinded clinical trial was performed in 64 patients assigned to arthroscopy alone (control, C-group) or arthroscopy with additional administration of a single injection of HA solution (10 ml of 0.5 % HA; HA-group). 58 patients completed the study. The data provide evidence for additional pain relief following HA treatment. Health related quality of life did not show a significant difference between both groups. Joint effusion was significantly less after 2 weeks in the HA-group. Deficits in knee motion resolved to a greater extent in the HA-group with highest observed superiority 2 weeks post-surgery. Further, patients of the HA-group returned to work 6 days earlier and resumed sporting activities 8 days earlier as compared to patients of the C-group.

**Keywords:** hyaluronic acid, arthroscopic meniscus surgery, randomized, controlled, double-blinded, therapeutic trial

## Citation

de Heus JAC., Vuylsteke KH, Declercq GA: The effect of intraarticular hyaluronic acid after arthroscopic meniscus surgery. Results of a randomized, controlled, blinded clinical trial OUP 2016; 10: 582–591 DOI 10.3238/oup.2016.0582–0591

\* Kennnummer ClinicalTrials.gov: NCT01482624

<sup>1</sup> Krankenhaus AZ Monica, Abteilung für Orthopädie, Stevenslei 20, 2100 Deurne (Belgien)

throskopischen Operation bei verschiedenen Gelenkstörungen besteht kein Zweifel. Zwar ist der Krankenhausaufenthalt meist sehr kurz und Folgeschäden sind selten, doch während der Zeit von bis zu 6 Wochen nach der Operation treten häufig Beeinträchtigungen wie Schmerzen, Gelenkergüsse, Funktionsstörungen und weitere Komplikationen auf [1, 2]. Die Nachwirkungen können die Rehabilitation und die Rückkehr zur normalen Aktivität bis zu 2 Wochen lang behindern; die vollständige Gelenkfunktion ist teils erst wieder 2–3 Monate nach der Intervention gegeben [3, 4]. Darüber hinaus kann es aufgrund von schmerzvermeidenden Haltungen zu Gelenkimmobilität kommen, die das Risiko für ernste Komplikationen wie Arthrofibrose erhöht und laut manchen Quellen die Synthese der endogenen HA im Knorpel und der Synovialhaut herabsetzt [5–7]. Nicht zuletzt hängt die Zufriedenheit und Lebensqualität der Betroffenen direkt mit der Symptombefreiheit, einem vergrößerten Handlungsspielraum und einer Verringerung der benötigten Analgetika zusammen. Eine wirksame Behandlung der Schmerzen und Gelenkschwellung ist daher für eine frühe Rehabilitation und eine kostengünstige Patientenversorgung von höchster Wichtigkeit. Es gibt eine Reihe verschiedener Schmerzstillungsschemata zur Behandlung nach der Arthroskopie, doch die Risiken und Nutzen werden kontrovers diskutiert [2–4, 8–10].

Die Beschwerden nach der Arthroskopie lassen sich teils der mechanischen Reizung des Gelenkgewebes während der Operation und dem unvermeidlichen Entzündungsprozess nach dem Eingriff zuschreiben. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Entfernung der Synovialflüssigkeit während der Gelenkspülung, die zum so genannten „trockenen Gelenk“ führt. Im gesunden Gelenk hat die Synovialflüssigkeit mit ihren viskoelastischen Eigenschaften durch den hohen Hyaluronsäuregehalt die Aufgabe, das Gelenk zu schmieren, Stöße zu absorbieren sowie die Gelenkhomöostase und dadurch eine reibungs- und schmerzlose Bewegung zu garantieren [11]. Hyaluronsäure (HA) wird fortwährend durch die Zellen der Synovialschicht synthetisiert, sodass die Oberfläche von Knorpel und Synovialmembran stets mit einer

schützenden HA-Schicht bedeckt sind [12, 13]. Aufgrund der verflochtenen makromolekularen Struktur dient die HA wohl als halbdurchlässige Barriere, die Entzündungszellen und -moleküle aufhält, den Stoffwechsel zwischen Synovia und dem nicht vaskularisierten Knorpel jedoch zulässt [14, 15].

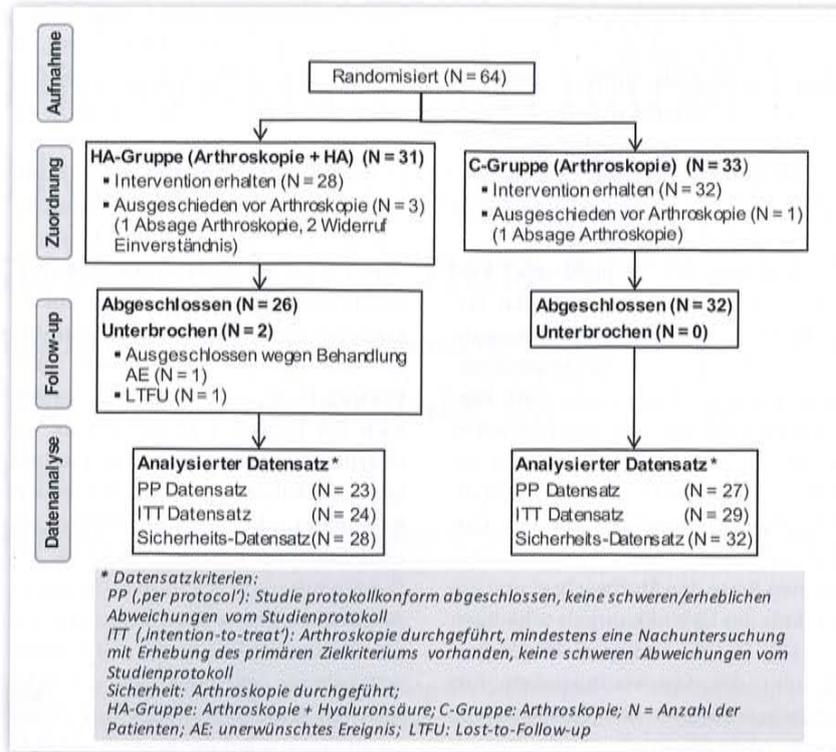
Während der Arthroskopie wird durch die Gelenkspülung die das Gelenkgewebe und die Schmerzrezeptoren umgebende Synovialflüssigkeit entfernt. Diese Strukturen sind dann Entzündungsfaktoren und mechanischen Schäden schutzlos ausgesetzt, was die Schmerzen verstärkt. Obwohl die Spülflüssigkeit größtenteils nach dem Eingriff aus dem Gelenk entfernt wird, können Reste den Stoffwechsel und die Struktur des Gelenkknorpels schädigen [16–18]. Da die endogene Wiederherstellung der Synovialflüssigkeit nur langsam vonstatten geht, lässt sich festhalten, dass die intraartikuläre Substitution der Synovialflüssigkeit auf HA-Basis unmittelbar nach der letzten Gelenkspülung dabei helfen kann, die Gelenkreizung einzudämmen und das Abnehmen der Schmerzen und die Rückkehr zur normalen Aktivität zu beschleunigen. Mittels der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob eine einzelne Instillation einer solchen Synovialersatzflüssigkeit auf HA-Basis in den Gelenkraum nach einer arthroskopischen Meniskusoperation das Auftreten und den Grad der oben aufgeführten Beschwerden nach dem Eingriff senken und zu einer schnelleren Wiederherstellung der Gelenkfunktion führen kann.

## Methoden

Diese randomisierte, kontrollierte, monozentrische, Patienten- und Untersucher-verblindete Add-on-Studie wurde von der zuständigen Behörde genehmigt und von einer unabhängigen Ethikkommission positiv bewertet. Die Patienten hatten vor Beginn der Teilnahme eine schriftliche Einverständniserklärung vorgelegt. Die Studie wurde registriert (Kennnummer ClinicalTrials.gov: NCT01482624) und in Übereinstimmung mit den aktuellen Erklärungen der Weltärztekammer von Helsinki und den aktuellen Bestimmungen zur guten klinischen Praxis durchgeführt.

Teilnahmeberechtigt waren Patientinnen und Patienten zwischen 18 und 75 Jahren in gutem allgemeinem Gesundheitszustand. Die Hauptausschlusskriterien für das studienrelevante Gelenk waren ein erwiesener Kellgren-Lawrence-Grad III im Röntgenbild (eindeutige Osteophyten, deutliche Verschmälerung, starke Sklerosierung, deutliche Gelenkdeformierung), lokale Erkrankungen (z.B. Infektion, periphere Neuropathie, Hämarthrose), eine vorhergehende Arthroskopie (innerhalb der letzten 6 Monate), eine intraartikuläre Behandlung mit Produkten auf HA-Basis (innerhalb der letzten 6 Monate) oder mit Kortikosteroiden (innerhalb der letzten 3 Monate). Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen das Testprodukt, einer Kontraindikation für eine Kniearthroskopie oder einer schweren systemischen Begleiterkrankung mit möglichem Einfluss auf die Beurteilung (z.B. unkontrollierter Diabetes mellitus, Karzinome, psychische Erkrankungen, Alkohol-/Drogenmissbrauch) waren ebenfalls ausgeschlossen. Zur Vermeidung des Selektionsbias wurden die Überprüfung des Vorhandenseins der Studienkriterien und der Studieneinchluss vor der Randomisierung durch einen verblindeten Prüfarzt vorgenommen. Kurz vor der Operation wurden die teilnahmeberechtigten Patienten randomisiert 1:1 entweder der Gruppe „ausschließlich Arthroskopie“ (Kontrollgruppe, C-Gruppe) oder der Gruppe „Arthroskopie mit einer zusätzlichen Verabreichung von HA“ (HA-Gruppe) zugeteilt. Hierfür wurde eine computergenerierte 4-blöckige Randomisierungsliste erstellt. Lediglich der Arzt, der die Arthroskopie durchgeführt hat und damit Kenntnis über die jeweilige Behandlung besaß, konnte die Patientennummer einer der beiden Behandlungsarten zuordnen.

Um den patientenbezogenen Bias zu minimieren, wurden die Patienten hinsichtlich der Behandlung während des Studienzeitraums verblindet. 60 Patienten wurden mittels der ambulanten Standardarthroskopie an einem Knie in Vollnarkose behandelt. Das Arthroskop wurde über das anterolaterale Portal eingeführt, um den gesamten intraartikulären Raum einsehen zu können, während das anteromediale Arbeitsportal für die Instrumente verwendet wur-



**Abbildung 1** Studiendesign und Protokoll: CONSORT-Flussdiagramm (Consolidated Standards of Reporting Trials). Insgesamt 64 Patienten mit einer geplanten arthroskopischen Meniskusoperation wurden randomisiert in eine Gruppe mit 33 Patienten, bei denen nur die Arthroskopie durchgeführt wurde (rechts), sowie eine Gruppe mit 31 Patienten, die zum Abschluss der Arthroskopie intraartikulär Hyaluronsäure erhielten (links).

de. Der Meniskuslappen wurde mit einem Standard-Upbite durchtrennt. Die Überbleibsel wurden mittels eines DYONICS-Shavers debridiert. Während der Prozedur wurde das Gelenk mit einer 0,9-prozentigen Salzlösung gespült. Bei 32 Patienten wurde ausschließlich die Arthroskopie durchgeführt (C-Gruppe), während weitere 28 Patienten 10 ml einer 0,5-prozentigen HA-Lösung erhielten (VISCOSEAL SYRINGE, TRB Chemedica AG, 85540 Haar). Die Lösung wurde durch das Arbeitsportal eingebracht und diente nicht nur zur Entfernung der Spüllösung, sondern verblieb auch im Gelenk, um nach Abschluss der letzten Spülprozedur die Synovialflüssigkeit zu ersetzen (HA-Gruppe). Schließlich wurde die Haut mit einer nichtresorbierbaren Naht verschlossen und es wurde ein Schutzverband angebracht. Physiotherapie und andere Behandlungsmittel, ausgenommen Schmerzmittel (Paracetamol bis zu 4 g, Ibuprofen bis zu 1,8 g täglich) waren während der Studie untersagt. Der Follow-up-Zeitraum betrug

12 Wochen, da intraartikuläre HA-Instillationen Studien zufolge schnell aus der Synovialflüssigkeit eliminiert werden [19]. Ein verblindeter Prüfarzt führte die klinischen Bewertungen direkt vor der Arthroskopie sowie 2, 6 und 12 Wochen nach der Intervention mittels validierter Skalen und Patientenfragebögen durch.

Der Wirksamkeitsparameter „Schmerzintensität“ wurde nach der Operation 5 Stunden lang stündlich, anschließend zum Zeitpunkt 2, 6 und 12 Wochen nach dem Eingriff mittels einer 11-Punkte-Skala von „0“ (kein Schmerz) bis „10“ (extreme Schmerzen) bewertet. Die Einschätzung der gesundheitlichen Lebensqualität wurde mittels des standardisierten EQ-5D-3L-Fragebogens vorgenommen (© EuroQol Group). Im beschreibenden Teil wurden die Befragten gebeten, die Bereiche „Mobilität“, „Selbständigkeit“, „übliche Aktivitäten“, „Schmerz/Beschwerden“ und „Ängste/Depression“ mittels einer 3-stufigen Skala zu bewerten (1 = keine Beschwerden, 2 = leichte Be-

schwerden, 3 = extreme Beschwerden). Im quantitativen Teil wurde die Selbsteinschätzung der Befragten auf einer visuellen Analogskala von 100 mm (VAS Gesundheit) von „0 mm“ (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis „100 mm“ (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) aufgezeichnet. Die Bewertung der Gelenkfunktion umfasste Gelenkparameter (Erguss, Schwellung, Rötung, Wärme und Druckschmerz) sowie Schmerz und Probleme beim Laufen einer Strecke von 100 Metern. Die Intensität wurde mittels einer 5-Punkte-Skala bewertet (0 = keine, 1 = leicht, 2 = mäßig, 3 = deutlich, 4 = extrem). Der Bewegungsumfang (ROM) des studienrelevanten Knies wurde mittels eines Winkelmaßes durch die Neutral-Null-Methode bestimmt. Der Gesamteindruck des Patienten hinsichtlich des Behandlungserfolgs (klinischer Gesamteindruck, CGI) wurde im Vergleich mit der Baseline mittels einer 7-Punkte-Rangskala beurteilt (1 = sehr starke Verbesserung, 2 = starke Verbesserung, 3 = leichte Verbesserung, 4 = keine Veränderung, 5 = leichte Verschlechterung, 6 = starke Verschlechterung, 7 = sehr starke Verschlechterung). Es wurden die Zahl der Krankentage nach der Operation und die Zahl der Tage, an denen kein Sport möglich war, festgehalten. Die Beurteilung der Sicherheit erfolgte durch Aufzeichnung der unerwünschten Ereignisse.

## Statistik

Patientenzahl und Studiendesign wurden auf Grundlage vorhergehender ähnlicher Behandlungsstudien erstellt. Eine Gesamtzahl von 30 Patienten pro Gruppe wurde als ausreichend für die Erzielung einer statistisch validen Datenanalyse betrachtet. Patienten, die vor der Operation ausschieden, waren zu ersetzen. Primär- und Sekundärkriterien wurden anhand der ITT-Population (ITT = intent to treat) analysiert. Fehlende Werte wurden entsprechend des Prinzips „Übertragung des letzten Werts“ (last value carried forward) konservativ behandelt. Der primäre Endpunkt bestand in der Bewertung des Parameters „Schmerzintensität“ 12 Wochen nach der Operation. Die sekundären Parameter umfassten Schmerzintensität, EQ-5D-3L, klinische Ge-

Charakteristik		HA-Gruppe	C-Gruppe
Geschlecht [N (%)]	weiblich	11 (39,29 %)	8 (25,0 %)
	männlich	17 (60,71 %)	24 (75,0 %)
Alter [Jahre]	arithmetisches Mittel [± SD]	51,7 ( 13,0)	51,7 ( 13,0)
	Medianwert	54,0	52,5
	min – max	22,0–72,0	24,0–82,0
Größe [cm]	arithmetisches Mittel [± SD]	173,2 ( 9,71)	174,9 ( 8,56)
	Medianwert	173,0	174,5
	min – max	156,0–190,0	159,0–194,0
Gewicht [kg]	arithmetisches Mittel [± SD]	78,1 ( 13,04)	86,1 ( 14,99)
	Medianwert	78,0	84,5
	min – max	60,0–110,0	56,0–130,0
Kellgren Lawrence [N (%)]	Grad 0	9 (32,14 %)	9 (28,13 %)
	Grad I	11 (39,29 %)	18 (56,25 %)
	Grad II	8 (28,57 %)	5 (15,62 %)
Beschwerden seit [Tage]	arithmetisches Mittel [± SD]	147,6 ( 128,4)	512,0 ( 1275,0)
	Medianwert	112,5	110,0
	min – max	14,0–455,0	2,0–6999,0
Studienknie [N (%)]	rechts	17 (60,71 %)	15 (46,88 %)
	links	11 (39,29 %)	17 (53,13 %)
Diagnose Meniskusriss [N (%)]	Längsriss	-	3 (9,38 %)
	Korbhenkelriss	4 (14,29 %)	1 (3,12 %)
	Radiärriss	1 (3,57 %)	-
	Lappenriss	1 (3,57 %)	4 (12,5 %)
	Komplexer Riss	22 (78,57 %)	22 (68,75 %)
	Sonstige *	-	2 (6,25 %)

\* Meniskusriss während der Operation nicht bestätigt (Knorpelabnutzung, Chondropathie Gelenkfortsatz des Femur)  
Die Patienten verblieben in der Studie, wurden jedoch nicht in den Wirksamkeitsanalysen berücksichtigt.  
HA-Gruppe: Arthroskopie + Hyaluronsäure; C-Gruppe: Arthroskopie; SD: Standardabweichung;  
min: Minimum; max: Maximum; N: Anzahl der Patienten.

**Tabelle 1** Baseline-Charakteristiken der Patienten für die Sicherheitsdatensätze

lenkparameter, Bewegungsumfang, Geheinschränkungen, Rückkehr zum Arbeitsplatz/Sport und Sicherheitsparameter. Die Homogenitätsanalyse wurde mittels Wilcoxon-Mann-Whit-

ney-U-Test (MW-U) durchgeführt. Das Mann-Whitney-Maß (MW) diente zur grafischen Veranschaulichung der Wirkung (2-seitig, 90 %, Konfidenzintervall (CI),  $\alpha = 0,05$ ). Als Wirksamkeits-

parameter wurden beschreibende Statistiken wie der arithmetische Mittelwert und der Medianwert berechnet und ein MW-U-Test auf Überlegenheit durchgeführt (einseitig,  $\alpha = 0,025$ ).

Outcome-Maß	Gruppe	Tag 0 Median [LQ/UQ]	Woche 2 Median [LQ/UQ]	Woche 6 Median [LQ/UQ]	Woche 12 Median [LQ/UQ]
Schmerz*	HA	3,0 [2,0 / 5,0]	2,0 [1,0 / 3,0]	1,0 [0,0 / 3,5]	1,0 [0,0 / 2,0]
	Kontrollgruppe	3,0 [1,0 / 6,0]	1,0 [0,0 / 4,5]	1,0 [0,0 / 2,5]	1,0 [0,0 / 2,0]
VAS Gesundheit [mm]	HA	70,0 [57,0 / 80,0]	80,0 [72,5 / 84,5]	84,0 [79,5 / 90,0]	85,5 [80,0 / 92,5]
	Kontrollgruppe	80,0 [70,0 / 90,0]	81,5 [71,5 / 91,5]	85,0 [75,5 / 93,5]	90,0 [80,5 / 94,5]
EQ-5D-Gesundheitsindex*	HA	0,83 [0,83 / 0,91]	0,91 [0,87 / 1,0]	0,91 [0,83 / 1,0]	1,00 [0,91 / 1,0]
	Kontrollgruppe	0,91 [0,83 / 1,0]	0,91 [0,83 / 1,0]	0,96 [0,91 / 1,0]	1,00 [0,96 / 1,0]
ROM [°]	HA	130 [120 / 140]	135 [130 / 140]	140 [135 / 140]	140 [130 / 140]
	Kontrollgruppe	135 [120 / 140]	130 [120 / 135]	140 [130 / 145]	140 [130 / 140]
Krankentage	HA	–	–	–	32,0 [11,0 / 36,0]
	Kontrollgruppe	–	–	–	31,5 [20,3 / 44,8]
Wiederaufnahme von sportlichen Aktivitäten [Tage]	HA	–	–	–	36,0 [20,0 / 60,5]
	Kontrollgruppe	–	–	–	50,0 [30,8 / 72,8]

Outcome-Maß	Gruppe	1 Stunde	2 Stunden	3 Stunden	4 Stunden	5 Stunden
Unmittelbarer Schmerz (stündlich)*	HA	7,0 [4,8 / 8,0]	5,5 [4,0 / 7,0]	5,0 [3,0 / 5,0]	4,0 [3,0 / 5,0]	4,0 [2,0 / 5,0]
	Kontrollgruppe	6,0 [4,8 / 8,0]	5,5 [3,0 / 7,0]	4,0 [2,0 / 7,0]	5,0 [2,0 / 6,0]	4,0 [2,0 / 6,0]

\*Zahlenwerte; LQ: unteres Quartil; UQ: oberes Quartil

**Tabelle 2** Medianwerte der Hauptwirksamkeitsparameter für die ITT-Datensätze

Die Überlegenheit war ab einem MW von 0,5 definiert (Gleichheit), die Hypothesen waren daher: H0: MW  $\leq$  0,5 und H1: MW  $>$  0,5. Die P-Werte sind nur als beschreibende Auslegung inkludiert. Ein unabhängiges externes Institut übernahm die statistische Planung dieser klinischen Studie und Analyse.

## Ergebnisse

Im Laufe der Studie nahmen insgesamt 64 Patienten teil, die laut der Beurteilung des Prüfarzts, bestätigt durch ein MRT, eine arthroskopische Meniskusoperation benötigten. 4 Patienten schieden vor der Operation aus und wurden ersetzt (Abb. 1). In der Sicherheitsdatensatzanalyse wurden also insgesamt 60 Patienten (41 davon männlich) berücksichtigt, bei denen die Ar-

throskopie durchgeführt worden war. Unerwünschte Ereignisse mit Bezug auf die HA-Anwendung und/oder eine andere Studienprozedur wurden keine beobachtet. Die Homogenitätsanalyse für Patienten-Baseline-Charakteristika (Tab. 1) und die initialen Wirksamkeitsparameter weisen eine Gleichheit für beide Gruppen auf, lediglich bei der Geschlechterverteilung zeigt sich ein leicht höherer Frauen-Anteil in der HA-Gruppe.

### Schmerzintensität

Der Schmerz nahm in beiden Gruppen innerhalb der ersten 5 Stunden direkt nach der Arthroskopie von einem ursprünglichen Medianwert von 7,0 (HA-Gruppe) und 6,0 (C-Gruppe) auf einen Medianwert von 4,0 bei Studienende (Tab. 2) ab. Die Aufteilung der Einzelwerte in Intensitätskategorien zeigt,

dass die meisten Patienten beider Gruppen bei der letzten Befragung 5 Stunden nach dem Eingriff „leichte“ (Werte von 1–3) oder „mäßige“ (Werte von 4–6) Schmerzen hatten (HA-Gruppe: jeweils 41,7 %, C-Gruppe: 34,4 % bzw. 41,4 %). Die Beurteilung der „Schmerzintensität“ zeigte eine ähnliche Verbesserung in beiden Gruppen von einem Medianwert von 3,0 bei Baseline auf 1,0 zum Zeitpunkt 12 Wochen nach der Operation (Tab. 2). Der Schmerz nahm jedoch in der HA-Gruppe nach 2 Wochen (66,7 % vs. 53,6 %;  $p = 0,09$ ) und 12 Wochen (79,2 % vs. 67,9 %;  $p = 0,17$ ) im Vergleich mit der C-Gruppe stärker ab (Abnahme der Werte im Vergleich zur Baseline), während der Anteil der Patienten, die eine Verbesserung verspürten, in beiden Gruppen zum Zeitpunkt 6 Wochen nach dem Eingriff ähnlich lag (58,3 % vs. 60,7 %) (Abb. 2a).

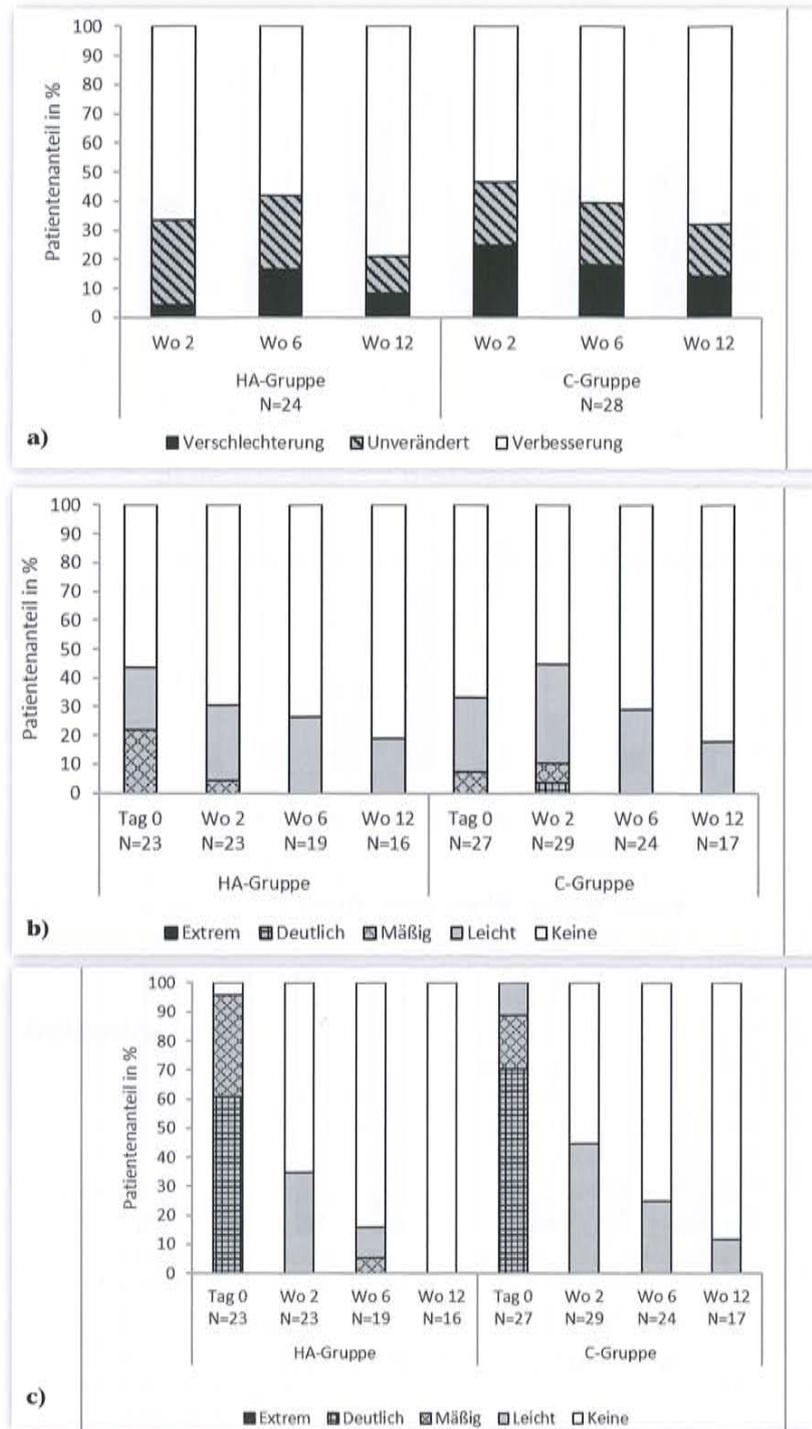
## Gesundheitliche Lebensqualität

Der Gesundheitszustand wurde anhand einer Visuellen Analogskala (VAS Gesundheit) vom schlechtesten („0 mm“) bis zum besten („100 mm“) vorstellbaren Gesundheitszustand beurteilt. Zu Beginn lag ein Median-VAS von 70,0 mm in der HA-Gruppe vor, der sich bis zu einem Endwert von 85,5 mm verbesserte. In der C-Gruppe verbesserte sich der Wert von einem Median von 80,0 mm auf einen Endwert von 90,0 mm 12 Wochen nach der Operation. Die Ergebnisse auf Grundlage der VAS ähnelten sich in beiden Behandlungsgruppen und wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Die Ergebnisse des EQ-5D-Gesundheitsindex, eine Konversion der einzelnen EQ-5D-3L-Kategorien in einen Summenwert, verliefen in ähnlicher Weise (Tab. 2). Im Detail waren die Antworten in den EQ-5D-3L-Dimensionen „Mobilität“, „Selbständigkeit“, „übliche Aktivitäten“ und „Ängste/Depression“ in beiden Gruppen vergleichbar, da fast alle Patienten angaben, zu fast allen Zeitpunkten „keine Beschwerden“ zu haben (Daten nicht angezeigt).

Die Analyse der Kategorie „Schmerz/Beschwerden“ war zugunsten der C-Gruppe nicht signifikant (Daten nicht angezeigt). Vor der Operation berichteten die meisten Patienten in beiden Gruppen, „leichte Beschwerden“ zu haben (HA-Gruppe: 83,3 %; C-Gruppe: 65,5 %). Nach 2 Wochen gab ein gleicher Anteil beider Gruppen an, „keine“ (50 %) oder „leichte Beschwerden“ (50 %) zu haben. Später wies ein größerer Anteil der C-Gruppe im Vergleich zur HA-Gruppe 6 Wochen (59,3 % vs. 39,1 %) bzw. 12 Wochen nach der Operation (77,8 % vs. 54,2 %) „keine Beschwerden“ auf.

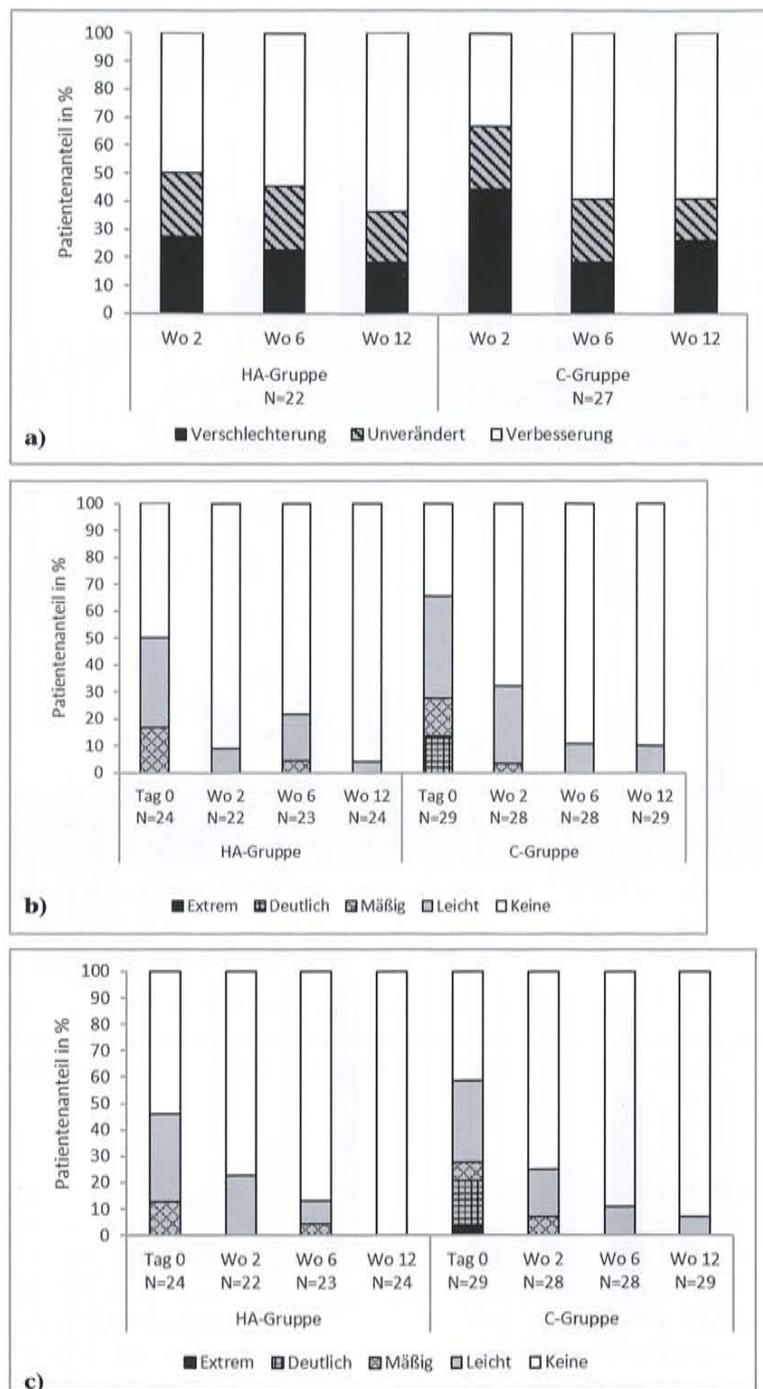
## Klinische Gelenkparameter

Vor der Operation litten 43,3 % der Patienten in der HA-Gruppe und 33,3 % der C-Gruppe unter einem Erguss (Bereich: „leicht“ bis „mäßig“) (Abb. 2b). Nach 2 Wochen nahm der Anteil der Patienten mit Erguss in der HA-Gruppe auf 30,5 % ab, während sich der Anteil in der C-Gruppe auf 44,9 % erhöhte (einschließlich „deutlicher“ Erguss). Die Zahl der Patienten mit Erguss (nur „leicht“) nahm in Woche 6 (HA-Grup-



**Abbildung 2a-c** Zeitverlauf der klinischen Parameter nach der Operation über 2, 6 und 12 Wochen **a)** Schmerzentwicklung. Der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test (MW-U) zeigte eine nicht signifikante Überlegenheit der HA-Gruppe in Woche 2 ( $p = 0,09$ ) und 12 ( $p = 0,17$ ) nach der Operation. **b)** Gelenkerguss. Der Rückgang des Gelenkergusses lag nach 2 Wochen in der HA-Gruppe signifikant höher ( $p = 0,01$ ) und zeigte eine durchgängige Überlegenheit bis zum Ende der Studie ( $p_{max} = 0,2$  nach 12 Wochen). **c)** Gelenkdruckschmerz. Beide Gruppen wiesen vergleichbare Auswirkungen ohne signifikante statistische Unterschiede auf. Vergleich mit den Baseline-Werten für die ITT-Datensätze. (HA-Gruppe: Arthroskopie + Hyaluronsäure; C-Gruppe: Arthroskopie; N: Anzahl der Patienten).

pe: 26,3 %; C-Gruppe: 29,2 %) und 12 (HA-Gruppe: 18,8 %; C-Gruppe: 17,6 %) vergleichbar ab. Insgesamt schien sich der Erguss während der Pha-



**Abbildung 3a-c** Zeitverlauf der funktionalen Parameter nach der Operation über 2, 6 und 12 Wochen. **a)** Entwicklung des Bewegungsumfangs (ROM) nach der Operation. Die MW-U-Analyse zeigte eine nicht signifikante Überlegenheit der HA-Gruppe nach 2 Wochen ( $p = 0,08$ ); die Anzahl der Patienten, die nach 6 und 12 Wochen eine Verbesserung verspürten, lag in beiden Gruppen auf einem vergleichbaren Niveau. **b)** Schmerz beim Gehen einer Strecke von 100 Metern und **c)** Probleme beim Gehen einer Strecke von 100 Metern unterschieden sich nicht signifikant in beiden Gruppen. Vergleich mit dem Zustand bei Baseline für die ITT-Datensätze.

se nach der Operation häufiger in der HA-Gruppe zu verbessern (Rückgang des Gelenkergusses im Vergleich zur Baseline). Keiner der Patienten benötigte

eine Arthrozentese. Eine signifikante Überlegenheit der HA-Gruppe zeigte sich in Woche 2 ( $p = 0,01$ ) und zu einem geringeren Ausmaß in den Wochen 6

( $p = 0,07$ ) und 12 ( $p = 0,21$ ) nach der Operation. Beide Behandlungsarten wiesen einen ähnlich ausgeprägten Effekt auf den „Druckschmerz“ auf (Abb. 2c). Bei Baseline empfanden die meisten Patienten beider Gruppen einen „deutlichen“ Druckschmerz (HA-Gruppe: 60,9 %; C-Gruppe: 70,4 %). Bei Studienende waren beinahe alle Patienten beschwerdefrei (HA-Gruppe: 100,0 %; C-Gruppe: 88,2 %). In der MW-U-Analyse zeigte sich eine Gleichheit beider Gruppen zu allen Zeitpunkten ( $p_{max} = 0,62$ ).

### Bewegungsumfang

Der Bewegungsumfang (ROM) erhöhte sich in beiden Gruppen in ähnlicher Weise von einem ursprünglichen Medianwert von 130,0° (HA-Gruppe) und 135,0° (C-Gruppe) auf 140,0° zum Studienende (Tab. 2). Nach 2 Wochen lag die Anzahl der Patienten, die eine Verbesserung verspürten, jedoch in der HA-Gruppe deutlich über der in der C-Gruppe (50,0 % vs. 33,3 %), während die Zahl der Patienten mit verschlechtertem Bewegungsumfang niedriger lag (27,3 % vs. 44,4 %) (Abb. 3a). Die Zahl der Patienten beider Gruppen, die eine Verbesserung verspürten, lag nach 6 Wochen (54,4 % vs. 59,3 %) und 12 Wochen (63,6 % vs. 59,3 %) auf vergleichbarem Niveau.

### Geheinschränkungen

Bei Baseline beklagten 50 % der Patienten in der HA-Gruppe „Schmerzen beim Gehen“ (Bereich: „leicht“ bis „mäßig“); dem gegenüber standen 65,5 % der Patienten in der C-Gruppe (Bereich: „leicht“ bis „deutlich“) (Abb. 3b). Bei Studienende hatte sich die Anzahl symptomfreier Patienten von 50,0 % vor der Operation auf 95,8 % in der HA-Gruppe und von 34,3 % auf 89,7 % in der C-Gruppe erhöht. Die MW-U-Analyse zeigte eine nicht signifikante geringere Einschränkung beim Gehen aufgrund von Schmerzen in der HA-Gruppe zu allen Zeitpunkten ( $p_{max} = 0,98$ ). Vor der Operation hatten 54,2 % der HA-Gruppe und 41,4 % der C-Gruppe „keine Probleme beim Gehen einer Strecke von 100 Metern“ (Abb. 3c) und ein vergleichbarer Anteil hatte „leichte“ bis „mäßige“ Probleme (HA-Gruppe: 45,8 %; C-Gruppe:

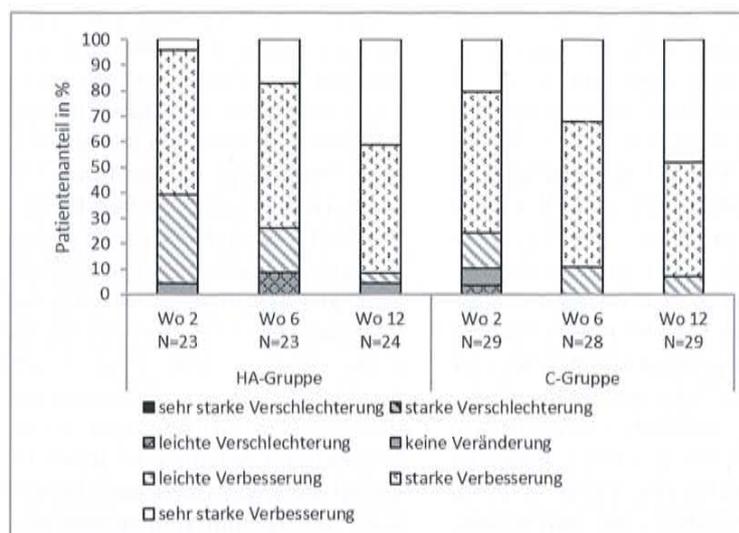
37,9 %). Nur Patienten der C-Gruppe berichteten vor der Operation von „deutlichen“ (17,2 %) oder „extremen“ (3,5 %) körperlichen Einschränkungen. Bei Studienende lag die Zahl der beschwerdefreien Patienten in beiden Gruppen ähnlich (HA-Gruppe: 100,0 %; C-Gruppe: 93,1 %). Die MW-U-Analyse zeigte nicht signifikante geringere Probleme beim Gehen in der HA-Gruppe zu allen Zeitpunkten ( $p_{max} = 0,96$ ).

### Klinischer Gesamteindruck (CGI)

Der Behandlungserfolg insgesamt (CGI) wurde von den Patienten auf einer 7-punktigen Rangskala von „sehr starke Verschlechterung“ bis „sehr starke Verbesserung“ bewertet (Abb. 4). Fast alle Patienten berichteten, verglichen mit der Baseline, von einer deutlichen Verbesserung (von „minimal“ zu „stark“ verbessert) nach 2 Wochen (HA-Gruppe: 95,7 %; C-Gruppe: 89,7 %). Die positive Bewertung änderte sich bis Woche 12 kaum (HA-Gruppe: 95,9 %; C-Gruppe: 100,0 %). Die MW-U-Analyse zeigte eine leichte, jedoch nicht signifikante Unterlegenheit der HA-Gruppe zu allen Zeitpunkten ( $p_{max} = 0,93$ ).

### Behinderung bei üblichen Aktivitäten

Die Analyse der Krankentage zeigte, dass 54,2 % der Patienten in der HA-Gruppe und 62,1 % der Patienten in der C-Gruppe die Arbeit noch während der Studienlaufzeit wieder aufnahmen. Die Gründe für eine längere Krankschreibung lagen außerhalb der Studienbedingungen (Rente/Studium, sonstige Behinderung). Die Patienten in der HA-Gruppe nahmen die Arbeit deutlich früher wieder auf als die Patienten der C-Gruppe (Mittelwert 26,4 vs. 32,5 Tage; Median 32,0 vs. 31,5 Tage; Tab. 2). 75,0 % der Patienten in der HA-Gruppe und 72,2 % der Patienten in der C-Gruppe nahmen noch während der Studienlaufzeit wieder an sportlichen Aktivitäten teil. Die Gründe der übrigen Patienten, den Sport noch nicht wieder aufzunehmen, lagen beim Knie selbst (HA-Gruppe: 8,3 %; C-Gruppe: 11,1 %) oder sonstigen gesundheitlichen oder persönlichen Problemen (HA-Gruppe: 16,7 %; C-Gruppe: 8,3 %). Die Patienten der HA-Gruppe fingen,



**Abbildung 4** Entwicklung des klinischen Gesamteindrucks nach der Operation im Laufe der Zeit. Vergleich mit der Baseline für die ITT-Datensätze

verglichen mit der C-Gruppe, (nach einem Mittel von 50 Tagen) bereits früher wieder mit sportlichen Aktivitäten an (nach einem Mittel von 41,2 Tagen nach der Operation) (Median 36,0 für die HA-Gruppe und 50,0 für die C-Gruppe; Tab. 2).

### Diskussion

Unsere Hypothese besagte, dass Beschwerden nach der Arthroskopie zumindest teilweise durch die Gelenkspülung und die Entfernung der Synovialflüssigkeit aus dem Gelenk verursacht werden („trockenes Gelenk“). Der Verlust der schützenden HA-Schicht und Reste der Spüllösung beeinträchtigen unserer Ansicht nach die Knorpelhomöostase für mindestens 2 Wochen nach dem Eingriff deutlich [16–18]. Der Ersatz der fehlenden Synovialflüssigkeit durch eine geeignete HA-Lösung könnte die Schmier- und Stoßdämpfungsfunktion weiter sicherstellen [20, 21]. Es besteht die Annahme, dass exogene HA-Moleküle an HA-Rezeptoren und andere Proteine im inneren Gelenkgewebe binden und das darunter liegende Gewebe vor möglichen Schädigungen durch freie Radikale und Entzündungsfaktoren schützen können, die während des Entzündungsprozesses nach dem Eingriff freigesetzt werden [14]. Darüber hinaus wurde angenommen, dass eine HA-Lö-

sung die Empfindung des Schmerzes verändern kann, indem die Schmerzrezeptoren vor nozizeptiven Stoffen abgeschirmt und der Durchtritt lytischer Enzyme, entzündungsfördernder Faktoren und Zellen in die Synovia behindert werden [14, 22]. Es ist daher zu erwarten, dass die Instillation einer HA-Lösung nicht nur potenziell schädliche Überbleibsel der Spüllösung verdrängen, sondern auch den gestörten Knorpelstoffwechsel und die synoviale Fibroblastenfunktion wieder normalisieren kann [11, 13].

In der vorliegenden Studie wird untersucht, ob eine einzelne Instillation von 10 ml einer HA-haltigen Synovialersatzflüssigkeit nach der Operation Schmerzen wirksamer stillen und die Gelenkfunktion besser wiederherstellen kann als die bloße Standard-Arthroskopie-Meniskusoperation. Die in der Studie verwendete HA-haltige Synovialersatzflüssigkeit ist der Zusammensetzung der physiologischen Synovialflüssigkeit in Viskosität (15 dl/g) und HA-Gehalt (5 mg/10 ml) [20] nachempfunden. Wie erwartet zeigte sich sowohl in der HA- als auch in der C-Gruppe ein schneller und vergleichbarer Rückgang der Schmerzen innerhalb der ersten 5 Stunden nach der Arthroskopie sowie im Verlauf der folgenden Wochen. Der Schmerz ging in beiden Gruppen von ursprünglich mäßiger Stärke (Medianwert „3“) auf praktisch keine Schmerzen (Medianwert „1“) bei

Studienende zurück, wobei die HA-Gruppe bezogen auf die Baseline in Woche 2 ( $p = 0,09$ ) und Woche 12 ( $p = 0,17$ ) nach der Operation eine stärkere Schmerzstillung erfuhr als die C-Gruppe. Obwohl die ursprüngliche Gelenkgussinzidenz in der C-Gruppe (33,3 %) unter der der HA-Gruppe (43,4 %) lag, war es möglich, die postoperativen Bedingungen durch die Gelenkspülung anzugleichen. In Woche 2 nach der Operation konnten wir eine signifikante Überlegenheit der HA-Behandlung bezüglich Gelenkgüssen dokumentieren ( $p = 0,01$ ). Dieses Ergebnis bestätigt eine andere Studie, in der von Vorteilen einer intraartikulären HA-Anwendung auf das Auftreten von Gelenkgüssen bei verschiedenen Arthropathien berichtet worden war [23]. In ähnlicher Weise verbesserte sich der Bewegungsumfang (ROM) in beiden Gruppen bis Studienende mit einer erheblichen Überlegenheit der HA-Gruppe in Woche 2 nach der Operation ( $p = 0,08$ ). Zusätzlich zur HA-Behandlung lassen sich die frühen Verbesserungen des Bewegungsumfanges in Woche 2 nach der Operation möglicherweise auch der frühen Verbesserung der anderen oben genannten Parameter zuschreiben, da durch diese eine schmerzärmere und verbesserte Gelenkmobilität möglich war. Diese Auswirkungen könnten auch zur beobachteten Senkung der benötigten Krankentage und der früheren Rückkehr zu sportlichen Tätigkeiten der HA-Gruppe beigetragen haben.

Die Ergebnisse der vorliegenden klinischen Studie bestätigen die berichteten Vorteile einer intraartikulären HA-Instillation auf das Behandlungsergebnis nach einer arthroskopischen Menispektomie zumindest teilweise. Beispielsweise untersuchte Mathies [24] die Auswirkungen einer ähnlichen Synovialersatzflüssigkeit auf die Symptome nach einer Arthroskopie bei insgesamt 50 Patienten. In der Studie wurde HA nach der Operation bei 25 Patienten instilliert und nach einer bestimmten Einwirkungszeit wieder entfernt. Die mit HA behandelten Patienten zeigten ein besseres Behandlungsergebnis und waren im Vergleich zur Kontrollgruppe aufgrund einer starken Abnahme der Gelenkschwellung und Schmerzen in Ruhe und bei Belastung früher wieder mobil. Thein et al. [19]

zeigten außerdem, dass eine postarthroskopische HA-Anwendung hinsichtlich der Gelenkschwellung 4 und 12 Wochen sowie die Schmerzstillung 1 Woche nach der Operation dem Placebo (Salzlösung) überlegen war. Es wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Funktion gefunden. Hempfling et al. [25] berichteten von langfristigen Vorteilen intraartikulärer HA bei Patienten mit Arthrose des Knies. Selbst 2 Jahre nach der Operation wiesen die Patienten mit intraartikulärer Instillation von HA im Vergleich mit Patienten, bei denen lediglich ein arthroskopisches Debridement durchgeführt worden war, eine Überlegenheit hinsichtlich Schmerz- und Funktions-Outcome auf. Dieses Ergebnis stimmt mit anderen aktuelleren Daten überein, die besagen, dass die Vorzüge von HA sich langfristig nach der Operation sogar noch stärker zeigen [26]. Baker et al. [26] berichteten außerdem, dass die Infiltration einer HA-Lösung zum Ende einer Kniearthroskopie bis zu 6 Wochen lang die gleichen Vorteile hinsichtlich Schmerz und Funktion wie eine Lokalanästhesie bietet. Daher kann eine HA-Behandlung als gleichwertige Option zur Schmerzstillung durch Analgetika, jedoch ohne deren potenzielle chondrotoxische Auswirkungen, angesehen werden [27,28].

Verschiedene Aspekte der Studie unterliegen jedoch möglichen Einschränkungen. Erstens lag der Fokus allgemein auf arthroskopischen Meniskusoperationen. Dies impliziert, dass nicht zwischen verschiedenen Meniskuspathologien (z.B. Trauma, Art und Lokalisation der Meniskusverletzung, altersbedingte Meniskusverletzungen, weitere intraartikuläre Verletzungen) unterschieden wurde. Es muss daher in Betracht gezogen werden, dass diese Faktoren möglicherweise Einfluss auf den Verlauf nach der Operation hatten. Zweitens gab es hinsichtlich der symptombehafteten Zeitspanne vor der Operation beträchtliche Unterschiede zwischen der C- und der HA-Gruppe ( $512,0 \pm 1275,0$  Tage vs.  $147,6 \pm 128,4$ ; Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung), jedoch ist der Median in beiden Gruppen beinahe gleich. Dieser Unterschied kann jedoch die Schmerzen und Kniefunktion nach der Operation durchaus beeinflusst haben. Es wäre ratsam gewesen, diese Probleme durch eine mul-

tivariante Analyse anzugehen; aus Gründen der statistischen Power hätte dazu jedoch eine weitaus größere Anzahl Probanden in die Studie aufgenommen werden müssen. Zuletzt sei angemerkt, dass der Beobachtungszeitraum auf 12 Wochen beschränkt war. Dies scheint hinsichtlich einer Beurteilung des postoperativen Verlaufs ausreichend. Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer HA-Anwendung sind jedoch auch Daten zum langfristigen Verlauf nötig.

Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden klinischen Studie den Wert einer Arthroskopie bei Meniskusrissen sowie den potenziellen Zusatznutzen einer HA-haltigen Synovialersatzflüssigkeit nach der finalen Gelenkspülung. Unsere Daten legen nahe, dass eine einzelne intraartikuläre Gabe von HA nach der finalen Gelenkspülung die Gelenkhomöostase hinsichtlich Schmerzstillung, Gelenkguss und -funktion sowie Rückkehr zur üblichen Aktivität (Arbeit/Sport) bereits früher wiederherstellen kann als das bloße Standardarthroskopieverfahren.

## Schlussfolgerungen

Eine einzelne Instillation einer Synovialersatzflüssigkeit auf HA-Basis in das Kniegelenk direkt nach der letzten Spülung scheint eine einfache und geeignete Maßnahme zur Unterstützung einer schnellen Wiederherstellung der funktionalen Integrität nach einer arthroskopischen Meniskusoperation zu sein.

**Interessenkonflikt:** Die Autoren geben an, dass der Sponsor eine Aufwandsentschädigung für die Studie an das durchführende Institut gezahlt hat und die Studienpräparate kostenlos abgegeben hat. OUP

### Korrespondenzadresse

Dr. Johan Arjen Christiaan de Heus  
Abteilung für Orthopädie  
Krankenhaus AZ Monica, Stevenslei 20  
B 2100 Deurne  
Belgien  
jacdheus@hotmail.com

**Literatur**

1. Jaureguito JW, Greenwald AE, Wilcox JF, Paulos LE, Rosenberg TD: The incidence of deep venous thrombosis after arthroscopic knee surgery. *Am J Sports Med* 1999; 27: 707–710
2. Cagney B, Williams O, Jennings L, Buggy D: Tramadol or fentanyl analgesia for ambulatory knee arthroscopy. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16: 182–185
3. Reuben SS, Bhopatkar S, Maciolek H, Joshi W, Sklar J: The preemptive analgesic effect of rofecoxib after ambulatory arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg* 2002; 94: 55–59
4. Henderson RC, Champion ER, DeMasi RA, Taft TN: Postarthroscopy analgesia with bupivacaine. A prospective, randomized, blinded evaluation. *Am J Sports Med* 1990; 18: 614–617
5. Akesson WH, Amiel D, Abel MF, Garfin SR, Woo SL: Effects of immobilization on joints. *Clin Orthop Relat Res* 1987; 21: 928–37
6. Enneking WF, Horowitz M: The intra-articular effects of immobilization on the human knee. *J Bone Joint Surg Am* 1972; 54: 973–985
7. Pitsillides AA, Skerry TM, Edwards JCW: Joint immobilization reduces synovial fluid hyaluronan concentration and is accompanied by changes in the synovial intimal cell population. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 1108–1112
8. Talu GK, Ozyalcin S, Koltka K et al.: Comparison of efficacy of intraarticular application of tenoxicam, bupivacaine and tenoxicam: bupivacaine combination in arthroscopic knee surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2002; 10: 355–360
9. Ogilvie-Harris DJ, Bauer M, Corey P: Prostaglandin inhibition and the rate of recovery after arthroscopic meniscectomy. A randomised double-blind prospective study. *J Bone Joint Surg Br* 1985; 67: 567–571
10. Fries JF: Assessing and understanding patient risk. *Scand J Rheumatol Suppl* 1992; 92: 21–24
11. Bulstra SK, Douw C, Kuijer R: NaCl irrigation of the rat knee inhibits cartilage metabolism: hyaluronan restores this disturbed metabolism to normal. 45th Annual Meeting, Orthopedic Research Society, Anaheim, California; 1999; 458
12. Talke M: Intra-artikuläre Hyaluronsäure bei der Arthrose des Daumensattelgelenks. *Akt Rheumatol* 2002; 27: 101–106
13. Smith MM, Gosh P: The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblast is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatol Int* 1987; 7: 113–122
14. Abatangelo G, O'Regan M: Hyaluronan: Biological role and function in articular joints. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1995; 15: 9–16
15. O'Hara BP, Urban JP, Maroudas A: Influence of cyclic loading on the nutrition of articular cartilage. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 536–539
16. Bulstra SK, Kuijer R, Eerdmans P, van der Linden AJ: The effect in vitro of irrigating solutions on intact rat articular cartilage. *J Bone Joint Surg Br* 1994; 76: 468–470
17. Reagan BF, McInerney VK, Treadwell BV, Zarins B, Mankin HJ: Irrigating solutions for arthroscopy. A metabolic study. *J Bone Joint Surg Am* 1983; 65: 629–631
18. Straehley D, Heller A, Solomons C, Fisher R, Malanowska A, Wiedel J: The effect of arthroscopic irrigating solutions on cartilage and synovium. *Trans Orthop Res Soc* 1985; 10: 260
19. Thein R, Haviv B, Kidron A, Bronak S: Intra-articular injection of hyaluronic acid following arthroscopic partial meniscectomy of the knee. *Orthopedics* 2010; 33: 724
20. Balazs EA, Denlinger JL: Viscosupplementation: A new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 1993; 39: 3–9
21. Balazs EA: The physical properties of synovial fluid and the special role of hyaluronic acid. In: Helfet AJ (ed.). *Disorders of the Knee*, 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1974: 63–75
22. Peyron JG: A new approach to the treatment of osteoarthritis: viscosupplementation. *Osteoarthritis Cartilage* 1993; 1: 85–87
23. Punzi L, Schiavon F, Ramonda R, Malatesta V, Gambari P, Todesco S: Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of inflammatory and noninflammatory knee effusions. *Curr Ther Res* 1988; 43: 643–647
24. Mathies B: Effects of Viscosel, a synovial fluid substitute, on recovery after arthroscopic partial meniscectomy and joint lavage. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2006; 14: 32–39
25. Hempfling H: Intra-articular hyaluronic acid after knee arthroscopy: a two-year study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007; 15: 537–546
26. Baker JF, Solayar GN, Byrne DP, Moran R, Mulhall KJ: Analgesic control and functional outcome after knee arthroscopy: results of a randomized double-blinded trial comparing a hyaluronic acid supplement with bupivacaine. *Clin J Sport Med* 2012; 22: 109–115
27. Baker JF, Walsh PM, Byrne DP, Mulhall KJ: In vitro assessment of human chondrocyte viability after treatment with local anaesthetic, magnesium sulphate or normal saline. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011; 19: 1043–1046
28. Chu CR, Izzo NJ, Coyle CH, Papas NE, Logar A: The in vitro effects of bupivacaine on articular chondrocytes. *Bone Joint Surg Br* 2008; 90: 814–820