

ROLA WISKOSUPLEMENTACJI W PROFILAKTYCE I LECZENIU CHOROBY ZWYRODNIENIOWEJ STAWU KOLANOWEGO - PRZEGLĄD DANYCH DOTYCZĄCYCH HYLANU G-F 20

ŁUKASZ SZELERSKI, MACIEJ AMBROZIAK, PAWEŁ SKOWRONEK,
PAWEŁ MAŁDYK

KATEDRA I KLINIKA ORTOPEDII I TRAUMATOLOGII NARZĄDU RUCHU,
WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY,
UL. LINDLEYA 4, 02-005 WARSZAWA

Streszczenie

Wiskosuplementacja jest jedną z metod nieoperacyjnego leczenia choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. Polega na uzupełnianiu ilości endogennego kwasu hialuronowego w stawie za pomocą jednej lub kilku iniekcji. Zmniejsza dolegliwości bólowe pacjenta i poprawia zakres ruchomości stawu.

Autorzy przeanalizowali literaturę dotyczącą badań nad wynikami stosowania wiskosuplementacji u pacjentów z gonartrozą i podjęli próbę uporządkowania wiedzy dotyczących jego stosowania. Ocenie poddano prace porównawcze działania kwasu hialuronowego vs placebo, analizy dotyczące wpływu budowy cząsteczki preparatu na efekt leczniczy, a także porównania z iniekcjami kortykosteroidowymi.

Iniekcje dostawowe kwasu hialuronowego są efektywną i bezpieczną metodą w profilaktyce i leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. Zmniejszają dolegliwości bólowe oraz poprawiają funkcję ruchową u pacjentów. Notuje się niewielki odsetek działań niepożądanych po podaniu. Działanie kwasu hialuronowego nie ogranicza jedynie subiektywnych odczuć chorego. Istnieją opracowania, które wskazują na zmniejszenie degradacji chrząstki stawowej w badaniu MRI, u pacjentów stosujących wiskosuplementację. Wykazano przewagę kwasu hialuronowego nad iniekcjami kortykosteroidowymi, które chociaż dają szybszy efekt przeciwbólowy, działają krócej i stanowią czynnik uszkodzający chrząstkę stawową. Pozwalają odroczyć alloplastykę stawu kolanowego u pacjentów z zaawansowaną gonartrozą (Kellgren-Lawrence IV), a w grupie chorych poddanych artroskopii stawu kolanowego, skracając okres rekonwalescencji.

Wiskosuplementacja jest efektywną i bezpieczną metodą leczenia objawowej gonartrozy i stanowi uzupełnienie lub alternatywę dla stosowania innych technik terapii zachowawczej.

Słowa kluczowe: wiskosuplementacja, hylan G-F 20, gonartroza, kwas hialuronowy

[Inżynieria Biomateriałów 127 (2014) 2-6]

THE ROLE OF VISCOSUPPLEMENTATION IN PREVENTION AND TREATMENT OF KNEE OSTEOARTHRITIS - REVIEW OF DATA CONCERNING HYLAN G-F 20

ŁUKASZ SZELERSKI, MACIEJ AMBROZIAK, PAWEŁ SKOWRONEK,
PAWEŁ MAŁDYK

CATHEDRAL AND CLINIC OF ORTHOPAEDICS
AND TRAUMATOLOGY OF THE MOTOR SYSTEM,
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW
LINDLEYA 4 ST., 02-005 WARSAW, POLAND

Abstract

Viscosupplementation is one of the nonsurgical methods of treating the knee osteoarthritis. In this procedure the amount of endogenous hyaluronic acid is supplemented by means of one or several joint injections. Such a treatment relieves pain and improves the range of the joint motion.

The authors analyzed the research literature concerning viscosupplementation in patients with gonarthrosis and attempted to organize the knowledge concerning the hyaluronic acid application. The following papers were taken into consideration: comparative studies of hyaluronic acid versus placebo efficacy, analyses of the structure of the HA and its overall effectiveness, and comparison studies of hyaluronic acid vs. corticosteroid injections.

Hyaluronic acid joint injections are an effective and safe method in protection and treatment of knee osteoarthritis. They relieve pain and improve the range of joint motion. There have been only few side effects noted. The application of hyaluronic acid provides subjective positive feelings in patients, yet there are also studies proving that viscosupplementation leads to the decrease of cartilage degradation, as shown in MRI tests. There is a clear advantage of hyaluronic acid over corticosteroid injections – even though the latter relieve pain faster, they act for a shorter period of time and they damage the cartilage in due course. Hyaluronic acid injections postpone the necessity of knee alloplastic reconstruction in patients with advanced gonarthrosis, and in patients who underwent knee arthroscopy the recovery time is shortened.

Viscosupplementation is an effective and safe treatment for gonarthrosis. It may be either a complementation or an alternative to other noninvasive techniques.

Keywords: viscosupplementation, hylan G-F 20, gonarthrosis, hyaluronic acid

[Engineering of Biomaterials 127 (2014) 2-6]

Wprowadzenie

Wiskosuplementacja, czyli podawanie kwasu hialuronowego w iniekcjach dostawowych, jest ogólnie uznaną metodą w nieoperacyjnym leczeniu zmian chrzęstnych stawu kolanowego [1-4]. Polega na uzupełnianiu jego ilości poprzez stosowanie iniekcji dostawowych w różnych schematach podawania - od jednego do pięciu wstrzyknięć [1,2,5-7].

W warunkach fizjologicznych kwas hialuronowy jest syntetyzowany i wydzielany do płynu stawowego przez komórki błony maziowej. Poprawia dzięki temu właściwości lepko-sprężyste płynu stawowego i odgrywa istotną rolę w prawidłowym ruchu stawu [7,8]. W przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego zmniejsza się stężenie i gęstość endogennego kwasu hialuronowego, co powoduje dolegliwości bólowe i pogorszenie zakresu ruchomości stawu [5,6]. Niewątpliwą zaletą kwasu hialuronowego jest minimalna ilość działań niepożądanych [1,2,5,6,9].

Material i metody

Celem pracy jest przegląd piśmiennictwa dotyczącego wiskosuplementacji w profilaktyce i w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. Autorzy pracy podjęli próbę usystematyzowania wiedzy na temat wskazań do stosowania kwasu hialuronowego (HA), schematu jego podawania, skuteczności działania, bezpieczeństwa podawania i ryzyka ewentualnych powikłań.

Wyniki i dyskusja

Istnieje wiele publikacji potwierdzających przeciwzapalne i przeciwbólowe działanie kwasów hialuronowych [10-12], ale tylko niektóre preparaty wykazały działanie osłaniające na chrząstkę stawową [13]. Kwasy hialuronowe mogą zatem stanowić alternatywę dla stosowania doustnych niesterydowych preparatów przeciwzapalnych oraz iniekcji glikokortykosteroidów [10,14]. Co najistotniejsze, podawanie hialuronianu w iniekcji umożliwia stabilizację struktury chemicznej płynu stawowego. Dzięki temu poprawia się „smarowanie” stawu, co bezpośrednio zmniejsza ból i zwiększa ruchomość stawu [5-7]. Pojawiają się publikacje, które wskazują na związek samej budowy cząsteczki pochodnych kwasu hialuronowego z jego działaniem. Preparat o większej masie cząsteczkowej jest bowiem bardziej odporny na enzymatyczną degradację, a przez to wykazuje dłuższe działanie terapeutyczne [5,15,16]. Często już po pierwszym zastrzyku chorzy odczuwają istotną poprawę kliniczną [17,18]. Pamiętać jednak należy, że kwas hialuronowy nie jest lekiem przeciwbólowym, a jego działanie to przede wszystkim poprawa parametrów fizyko-chemicznych płynu stawowego i chrząstki stawowej. Tymczasem efekt ten występuje dopiero po kilku tygodniach od podania pierwszej dawki leku [6,7,10].

Powszechnie akceptowanym wskazaniem do stosowania wiskosuplementacji są zmiany chrzęstne spełniające kryteria radiologiczne OA w skali Kellgren-Lawrence II-III stopnia. Interesującym doniesieniem w tym zakresie była analiza wpływu wiskosuplementacji hylanem G-F 20 na grubość i powstawanie ubytków chrząstki stawowej w obrazie MRI [13]. Dotychczas powszechny był pogląd, że stosowanie preparatów HA jest efektywne i bezpieczne w leczeniu objawów gonartrozy. Brakowało natomiast publikacji oceniających w sposób ilościowy parametry chrząstki stawowej w badaniach obrazowych.

Introduction

Viscosupplementation, which is injecting hyaluronic acid into a joint, is a widely-recognized method in nonsurgical treatment of cartilage deterioration in knee [1-4]. The treatment consists of a regimen of joint injections – up to five doses [1,2,5-7].

In physiological conditions hyaluronic acid is synthesized and secreted in the synovial membrane. It improves lubricant properties of the joint fluid and plays an important role in the proper joint motion [7,8]. In the course of osteoarthritis the concentration and density of endogenous hyaluronic acid diminish, which cause pain and limit the range of joint motion [5,6]. The unquestionable advantage of hyaluronic acid are minimal side effects [1,2,5,6,9].

Material and methods

The aim of this work is to review the literature concerning viscosupplementation in protection and treatment of knee osteoarthritis. The authors attempted to summarise the knowledge of: recommendations for hyaluronic acid treatment (HA), dosage and administration schedule, efficacy of regimen, safety of treatment, and risk of complications.

Results and discussion

There are several scientific papers confirming anti-inflammatory and painkilling effect of hyaluronic acids [10-12], still only some of HA medicines seem to protect the joint cartilage [13]. Therefore, hyaluronic acids may be an alternative to oral administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs or glucocorticosteroid injections [10,14]. What is most important, injecting hyaluronic acid stabilizes the chemical structure of the synovial fluid. Thus “the lubrication” of the joint improves, which directly leads to pain relief and improves the joint motion range [5-7]. There have been works implicating the connection between the structure of the HA and its performance. Namely, the hyaluronic acid preparation with higher molecular weight is more resistant to enzyme degradation, thus displaying longer therapeutic activity [5,15,16]. Already after the first injection patients often feel essential clinical improvement [17,18]. Still it is worth reminding that hyaluronic acid is not a painkiller and its application leads mostly to improving physical-chemical properties of the synovial fluid and joint cartilage. This effect does not appear until a few weeks after the first dose of medicine is applied [6,7,10].

The widely accepted recommendation for viscosupplementation is the cartilage damage of grade 2-3 in Kellgren-Lawrence scale of the radiographic criteria for OA classification. An interesting report was the analysis of effects of hylan G-F 20 viscosupplementation on cartilage thickness and its preservation, detected by MRI [13]. So far there has been a common notion that HA application is a safe treatment for gonarthrosis. Yet there have not been papers concentrating the quantitative assessment of cartilage parameters performed by means of MRI.



RYS. 1. Ampułko-strzykawka z kwasem hialuronowym do pojedynczego wstrzyknięcia.

Źródło:

<https://www.synvisc-one.com.au/home.aspx>

FIG. 1. Single-dose injection of hyaluronic acid.

Source:

<https://www.synvisc-one.com.au/home.aspx>

Utworzono dwie grupy pacjentów - jedna otrzymywała cztery dawki HA (hylan G-F 20) (RYS. 1) w odstępach sześciomiesięcznych, a druga pozostawała bez interwencji. Okres obserwacji wynosił 24 miesiące. Dokonywana była trzykrotna ocena MRI stawów kolanowych (wyjściowo, po dwunastu i po dwudziestu czterech miesiącach), podczas której badano objętość chrząstki oraz tendencję do tworzenia ubytków. W dwunastym miesiącu od rozpoczęcia w/w badania nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic. Wyraźna różnica stała się widoczna dopiero po dwóch latach obserwacji (4 dawki hylanu G-F 20) i wyrażała się większą objętością chrząstki na plateau piszczeli w grupie stosującej wiskosuplementację.

Wnioski z publikacji są jednoznaczne: stosowanie wiskosuplementacji hylanem G-F 20 przyczynia się do zredukowania stopnia zużycia chrząstki stawowej, co potwierdza ocena jej objętości i stopień zaawansowania ognisk chondromalacji w badaniu MRI. Istotny statystycznie efekt pojawia się zatem dopiero w 24-tym miesiącu obserwacji.

W naszej codziennej praktyce lekarskiej spotykamy się często z dylematem, czy rekomendować wiskosuplementację pacjentom z IV stopniem zmian chrzęstnych wg Kellgren i Lawrence. Pacjenci ci mają już wskazania do protezoplastyki (TKA), ale z różnych powodów chcą odwleć w czasie decyzję o leczeniu operacyjnym. Na uwagę zasługuje praca [19], w której retrospektywnej analizie poddano wpływ wiskosuplementacji hylanem G-F 20 na decyzję pacjenta z zaawansowaną chorobą zwyrodnieniową (IV stopień wg Kellgren-Lawrence) o odroczeniu przeprowadzenia alloplastyki stawu kolanowego. We wnioskach autorzy pracy podają, że u 75% pacjentów po wiskosuplementacji hylanem G-F 20 udało się odroczyć zabieg protezoplastyki o średnio 638 dni (1,8 roku).

Artykuł wskazuje również na to, że wiskosuplementacja może opóźnić konieczność przeprowadzenia TKA u chorych z zaawansowaną gonartrozą. Jest to szczególnie korzystne u pacjentów, którzy boją się operacji albo ich choroby towarzyszące zwiększają ryzyko powikłań.

Często w przypadkach zaawansowanych zmian chrzęstnych zalecamy iniekcje kortykosteroidowe, które są dużo tańsze i dają często szybki efekt przeciwbólowy. Interesującą wydaje się być praca [10] porównująca efektywność kuracji preparatem HA (hylan G-F 20) w stosunku do iniekcji kortykosteroidowej. Autorzy ocenili redukcję dolegliwości bólowych (skala VAS) oraz poprawę funkcji stawu kolanowego (skala WOMAC) podczas sześciomiesięcznej obserwacji. W badaniu wzięły udział dwie grupy pacjentów poddanych randomizacji. Pierwsza grupa otrzymała 3 wstrzyknięcia HA (hylan G-F 20) w odstępach tygodniowych. Druga natomiast - pojedynczą dawkę steroidu dostawowo (triamcynolone).

Two groups of patients were formed – one of them received four courses of HA (hylan G-F 20) (FIG. 1) every six months, the other group was left untreated. The observation of patients lasted for 24 months. MRI testing was performed on knee cartilage three times (initially, after a year and after 24 months) to assess the cartilage volume and its tendency to deteriorate. No statistically significant differences were noted in the 12th month of tests. However, the distinct difference was observed after two years (after 4 courses of hylan G-F 20) – there was larger cartilage volume on the tibial plateau in the group undergoing viscosupplementation.

The conclusions of this work are explicit: viscosupplementation with hylan G-F 20 reduces the cartilage deterioration, which has been proved by MRI assessment of the cartilage volume and the advancement of chondromalacia. The statistically significant effect appears in the 24th month of observation.

In our everyday medical practice there is a common dilemma whether to recommend viscosupplementation to patients with grade 4 cartilage damage in Kellgren-Lawrence system. They are already indicated for TKA (total knee reconstruction) but – for many reasons – such patients want to postpone the decision about surgery. One scientific paper is especially worth noting in that matter [19]. It is a retrospective study how viscosupplementation with hylan G-F 20 delayed the decision about total knee replacement in patients suffering from advanced osteoarthritis (grade 4 in Kellgren-Lawrence system). The authors conclude that 75% of patients treated with hylan G-F 20 viscosupplementation delay the alloplastic reconstruction for approximately 638 days (1.8 year).

The paper also claims that viscosupplementation may also postpone the necessity of total knee arthroplasty for patients with advanced gonarthrosis. It is especially beneficial for patients who are afraid of surgery or whose other illnesses increase the risk of complications.

Corticosteroid injections are often recommended for advanced cartilage deterioration, since they are much cheaper and relieve pain faster than HA supplementation. The study comparing the effectiveness of hylan G-F 20 with corticosteroid injections [10] is an interesting point in the discussion. The authors assessed the management of pain (using VAS scale for pain) and improvement in knee functioning (in WOMAC scale) during 6-month observation. In the experiment there were two randomized groups of patients. The first group received three injections of HA (hylan G-F 20) in weekly increments. The other group received a single joint injection of corticosteroid (i.e. triamcinolone).

W pierwszych dwóch tygodniach w grupie sterydowej zaobserwowano przewagę w redukcji bólu w porównaniu do grupy leczonej HA. Parametry bólowe były zbliżone w czwartym tygodniu obserwacji. Trend odwracał się jednak po pierwszym miesiącu stosowania na korzyść chorych otrzymujących wiskosuplementację hylanem G-F 20, co zaobserwowano w dwunastym i dwudziestym szóstym tygodniu. Podobna sytuacja miała miejsce przy ocenie funkcji stawu wg skali WOMAC. Udowodniono zatem, że stosowanie wiskosuplementacji u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego pozwala na utrzymanie długotrwałych efektów terapeutycznych, polegających na zmniejszeniu dolegliwości bólowych oraz poprawie funkcji kończyny dolnej. Iniekcje kortykosteroidowe, mimo że charakteryzują się szybszym działaniem przeciwbólowym, stanowią czynnik uszkadzający chrząstkę stawową i powinny być stosowane okazjonalnie.

Wiskosuplementacja stanowi również alternatywę do stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) [14]. Skuteczność została potwierdzona w wielośrodkowym badaniu, przeprowadzonym w Japonii [20]. Ponadto wskazuje się na mniejszą ilość działań niepożądanych w stosunku do NLPZ.

Aktualnie istnieje tendencja do stosowania HA w pojedynczych wstrzyknięciach ze względu na możliwość zmniejszenia ryzyka związanego z samym wstrzyknięciem (takiego jak zakażenia stawu [16,17]. W badaniach tych, w ramach praktyki klinicznej obserwowano istotne zmniejszenie bólu związanego z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego już tydzień po pojedynczym wstrzyknięciu HA (hylan G-F 20), a poprawa utrzymywała się przez cały okres obserwacji wynoszący 12 miesięcy.

U części chorych, u których w przebiegu gonartrozy występują uszkodzenia struktury łąkotek oraz przerost błony maziowej, stosuje się techniki chirurgiczne, tj. artroskopowe opracowanie uszkodzeń (debridement). W tej grupie pacjentów wiskosuplementacja stosowana pooperacyjnie również poprawia jakość życia i przyczynia się do zmniejszenia dolegliwości w trakcie rekonwalescencji [21,22].

Na zakończenie warto jeszcze podkreślić, iż terapia kwasem hialuronowym nie wiąże się ze zwiększonymi kosztami dla pacjenta, w porównaniu z innymi metodami leczenia zachowawczego gonartrozy, jak niesteroidowe leki przeciwzapalne czy kortykosteroidy [23,24].

Wnioski

Wiskosuplementacja jest uznaną metodą leczenia zmian chrzęstnych stawu kolanowego. Poprzez zmniejszenie dolegliwości bólowych, poprawę funkcji ruchowej kolana, zwiększa komfort życia pacjenta u chorych z gonartrozą, a w najcięższych przypadkach choroby pozwala odroczyć leczenie operacyjne. Cechuje się mniejszą ilością działań niepożądanych niż stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz kortykosteroidów. Choć niewiele jest badań opartych na dużej grupie pacjentów to jednak ta metoda na stałe zagościła w naszej codziennej praktyce lekarskiej. Warto stosować preparaty, których skuteczność i dobrą tolerancję potwierdzono badaniami naukowymi.

The first two weeks brought the better pain management in the corticosteroid-treated patients, as compared to the HA-treated group. In the fourth week of observation the pain parameters were similar. However, after the first month the HA-treated patients showed the advantage over the corticosteroid-treated group, which was observed in the 12th and 26th week. Meanwhile, the same phenomenon was also noted during the assessment of joint functioning in WOMAC scale. Thus it has been proven that viscosupplementation in patients with osteoarthritis provides long-lasting therapeutic effects, such as pain relief and improved functioning of the limb. Although corticosteroid injections are faster painkillers, they damage the cartilage tissue and should be applied occasionally.

Viscosupplementation is also an alternative to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) [14]. It has also fewer side effects in comparison with NSAIDs. The HA injections' effectiveness was clearly shown in a multi-center trial conducted in Japan [20].

Nowadays, there is a tendency to apply HA in single injections in order to minimize the risk connected with the procedure alone, e.g. joint infection [16,17]. In these studies, in clinical practice, significant pain relief was observed in patients with osteoarthritis already a week after the HA injection (hylan G-F 20), and the improvement lasted for the whole 12 months of observation.

In some patients with gonarthrosis, who also suffer from meniscal defects and overgrowth of the synovial membrane, surgical techniques are applied, such as arthroscopic debridement. Viscosupplementation applied after the surgery improves the patients' quality of life and diminishes disadvantages of recovery time [21,22].

In conclusion, it is worth emphasizing that hyaluronic acid therapy is not more expensive for patients than other methods of treating gonarthrosis, such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs or corticosteroids [23,24].

Conclusions

Viscosupplementation is a well-recognized method of treating knee osteoarthritis. Due to the pain relief and widening the knee motion range, it improves the life comfort of patients with gonarthrosis, and in the most severe cases it delays the need for surgical treatment. It is also characterized by fewer side effects as compared to nonsteroidal anti-inflammatory drugs or corticosteroids. Although there have not been many trials performed in large groups of patients, this method is a common practice in nowadays medicine. It is worth applying the product whose efficacy and good tolerance is approved of by scientific research.

- [1] Colen S., van den Bekerom M.P.J., 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* 26(4) (2012) 257-268.
- [2] Bellamy N., Campbell J., Welch V., et al.: Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee (Review). The Cochrane Library (2009), Issue 1. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.
- [3] Modawal A., Ferrer M., Choi H.K., Castle J.A.: Hyaluronic acid injections relieve knee pain. *J Fam Pract.* 54(9) (2005) 758-767.
- [4] Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum.* 43(9) (2000) 1905-1915.
- [5] Wobig M., Dickhut A., Maier R., Vetter G.: Viscosupplementation with hylan G-F 20: a 26-week controlled trial of efficacy and safety in the osteoarthritic knee. *Clin Ther.* 20(3) (1998) 410-423.
- [6] Chevalier X., Jerosch J., Goupille P., van Dijk N., Luyten F.P., Scott D.L., Bailleul F., Pavelka K.: 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.* 69(1) (2010) 113-119.
- [7] Conrozier T., Jerosch J., Beks P., Kemper F., Euller-Ziegler L., Bailleul F., Chevalier X.: Prospective, multi-centre, randomised evaluation of the safety and efficacy of five dosing regimens of viscosupplementation with hylan G-F 20 in patients with symptomatic tibio-femoral osteoarthritis: a pilot study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 129(3) (2009) 417-423.
- [8] Raman R., Dutta A., Day N., Sharma H.K., Shaw C.J., Johnson G.V.: Efficacy of Hylan G-F 20 and Sodium Hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee – a prospective randomized clinical trial. *Knee* 15(4) (2008) 318-24.
- [9] Wang C-T, Lin J., Chang C-J, et al.: Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am* 86-A (3) (2004) 538-545.
- [10] Caborn D., Rush J., Lanzer W., Parenti D., Murray C.; Synvisc 901 Study Group: A randomized, single-blind comparison of the efficacy and tolerability of hylan G-F 20 and triamcinolone hexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 31(2) (2004) 333-343.
- [11] Raynauld J.P., Torrance G.W., Band P.A., Goldsmith C.H., Tugwell P., Walker V., Schultz M., Bellamy N.; Canadian Knee OA Study Group: A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 1 of 2): clinical results. *Osteoarthritis Cartilage* 10(7) (2002) 506-517.
- [12] Migliore A., Giovannangeli F., Granata M., Laganà B.: Hylan g-f 20: review of its safety and efficacy in the management of joint pain in osteoarthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 20(3) (2010) 55-68.
- [13] Wang Y., Hall S., Hanna F., Wluka A.E., Grant G., Marks P., Feletar M., Cicuttini F.M.: Effects of Hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 12 (2011) 195.

- [14] Adams M.E., Atkinson H.M., Lussier J.A., Schulz I.J., Siminovich A.K., et al.: The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicenter trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. *Osteoarthritis Cartilage* 3 (1995) 213-225.
- [15] Berenbaum F., Grifka J., Cazzaniga S., D'Amato M., Giacovelli G., Chevalier X., Rannou F., Rovati L.C., Maheu E.: A randomised, double-blind, controlled trial comparing two intra-articular hyaluronic acid preparations differing by their molecular weight in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 71(9) (2012) 1454-1460.
- [16] Aggarwal A., Sempowski I.P.: Hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis. Systematic review of the literature. *Can Fam Physician.* 50 (2004) 249-256.
- [17] Pal S., Thuppal S., Reddy K.J., Avasthi S., Aggarwal A., Bansal H., et al.: Long term (1 year) efficacy and safety of single injection 6 ml of Hylan G-F 20 in Indian patients with symptomatic knee OA. *Ann Rheum Dis* 71(3) (2012) 758.
- [18] Wagner J.P., Bonacker G., Wolf H., Frommel M., Leonhardt K., Schulz A. et al.: Long term tolerability and effectiveness of a single injection of 6 ml Hylan G-F 20 in 451 patients with knee osteoarthritis pain. *Ann Rheum Dis* 71(3) (2012) 694.
- [19] Waddell D.D., Bricker D.C.: Total knee replacement delayed with Hylan G-F 20 use in patients with grade IV osteoarthritis. *J Manag Care Pharm.* 13(2) (2007) 113-121.
- [20] Ishijima M., Nakamura T., Shimizu K., Hayashi K., Kikuchi H., Soen S., Omori G., et al.: Intra-articular hyaluronic acid injection versus oral non-steroidal anti-inflammatory drug for the treatment of knee osteoarthritis: a multi-center, randomized, open-label, non-inferiority trial. *Arthritis Res Ther.* 16(1) (2014) R18.
- [21] Huskin J.P., Vandekerckhove B., Delincé P., Verdonk R., Dubuc J.E., Willems S., Hardy P., Blanco F.J., Charrois O., Handelberg F.: Multicentre, prospective, open study to evaluate the safety and efficacy of hylan G-F 20 in knee osteoarthritis subjects presenting with pain following arthroscopic meniscectomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 16(8) (2008) 747-752.
- [22] Atay T., Aslan A., Baydar M.L., Ceylan B., Baykal B., Kirdemir V.: The efficacy of low- and high-molecular-weight hyaluronic acid applications after arthroscopic debridement in patients with osteoarthritis of the knee. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 42(4) (2008) 228-233.
- [23] Kahan A., Llieu P.L., Salin L.: Prospective randomized study comparing the medicoeconomic benefits of Hylan GF-20 vs. conventional treatment in knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 70(4) (2003) 276-281.
- [24] Hatoum H.T., Fierlinger A.L., Lin S.J., Altman R.D.: Cost-effectiveness analysis of intra-articular injections of a high molecular weight bioengineered hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis knee pain. *J Med Econ.* 17(5) (2014) 326-337.