

PŮVODNÍ PRÁCE/ORIGINAL PAPER

Intraartikulární použití preparátů kyseliny hyaluronové v léčbě osteoartrózy kolena a její srovnání s PRP, injekčními kortikosteroidy a placebem

Intra-Articular Use of Hyaluronic Acid Preparations in the Treatment of Knee Osteoarthritis and its Comparison with PRP, Injectable Corticosteroids and Placebo

MATEJ TURAN, JIŘÍ GALLO

Ortopedická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

Studie byla podpořena z prostředků grantu AZV NW24-10-00395.

Korespondující autor:prof. MUDr. Jiří Gallo, Ph.D.
Ortopedická klinika LF UP a FN Olomouc
Zdravotníků 248/7
779 00 Olomouc
jiri.gallo@volny.cz

Turan M, Gallo J. Intraartikulární použití preparátů kyseliny hyaluronové v léčbě osteoartrózy kolena a její srovnání s PRP, injekčními kortikosteroidy a placebem. Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2025;92:161–172.

ABSTRACT

Purpose of the study

The knee is the most common peripheral site of osteoarthritis (KOA; knee osteoarthritis). The mainstay of non-operative treatment is education, exercise, weight reduction, and pharmacological therapy. Intra-articular hyaluronic acid (HA) injection is a non-operative treatment option. The aim of our study was to assess the most recent data on the efficacy of intra-articular administration of HA in KOA therapy and to compare it with intra-articular injections of platelet-rich plasma (PRP), corticosteroids (CS) and placebo (saline solution).

Material and methods

The PubMed and Cochrane Library databases were searched for randomized clinical trials (RCTs) conducted between

2012 and 2023 comparing the efficacy of HA with PRP, CS, or placebo. The efficacy was mostly assessed using the WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) and VAS (Visual Analogue Scale) for pain. The Rob2 (Risk of Bias 2) tool developed by the Cochrane Collaboration was used to assess the risk of bias.

Results

The data pooled from 29 studies (2032 patients treated with HA, 965 with PRP, 376 with CS and 697 with placebo) were analysed. The efficacy was assessed mostly at 1, 3, 6 and 12 months after the administration of the investigated substance. All types of interventions (HA, PRP, CS) were found to have a beneficial effect on the knee affected by KOA, namely through symptom relief. The greatest effect was achieved with PRP, which lasted longer than that of HA or CS. HA offered a moderate relief of symptoms, which was still apparent at 6 months after administration. The administration of CS resulted in a rapid onset of pain relief which was,

however, of short duration and started to diminish as early as after the first month of follow-up. In placebo-controlled studies, the follow-up did not exceed 6 months.

Discussion and Conclusions

Intra-articular administration of HA continues to be the most common intra-articular therapy for patients with KOA. We should therefore take an interest in its outcomes. This intervention is recommended by the OARSI as 1B level treatment. The ACR, on the contrary, has turned from both the HA and PRP. The NICE in its opinion on non-surgical management of KOA also advises against HA. In our study, on the other hand, we concluded that all three active pharmaceutical ingredients (HA, PRP and CS) improved the KOA symptoms, with PRP showing the most significant, longest lasting and most consistent overall beneficial effects. This conclusion does not imply that HA offers no or only negligible effect. The particular size of effect of intra-articular administration of HA depends

on a number of circumstances. Further research should therefore be conducted which would look into the HA benefit

in relation to the specific patient, KOA phenotype, stage of inflammation, or healing processes.

Key words: knee osteoarthritis, hyaluronic acid, platelet-rich plasma, corticoids, placebo, randomized clinical trials.

ÚVOD

Osteoartróza (OA) je nejčastějším kloubním onemocněním u dospělých, na jehož vzniku se podílí mechanické a biologické faktory (17). Typicky se projevuje bolestmi, ztrátou kloubní ušlechtilosti, úbytkem funkční kapacity a zánětem nízké intenzity. Osteoartróza kolena (KOA) je jednou z nejčastějších lokalit OA. Postiženy jsou nitrokloubní (synovialis, chrupavka, vazy, menisky) i extraartikulární (svaly, šlachy, úpony) struktury. Pro přirozenou historii KOA je typické různě rychlé zhoršování stavu, který nakonec může vyústit v indikaci kloubní náhrady.

Léčba KOA by se měla řídit doporučeními odborných společností, která jsou založena na EBM důkazech. Obvykle začínáme nefarmakologickými opatřeními, jejichž jádrem je edukace pacienta, individuální pohybová terapie a tlumení bolesti. V minulosti byla pevnou součástí klinických doporučení také nitrokloubní aplikace kyseliny hyaluronové (KH), (29). V posledních verzích doporučených postupů však chybí, resp. je u ní uváděna nižší spolehlivost při dosažení hodnotného léčebného účinku (2, 4, 8, 33). Přesto se v běžné klinické praxi KH široce používá, neboť má podporu jak pacientů, tak praktických ortopedů a revmatologů (27). Tato léčba může zmírnit bolest a zlepšit funkční kapacitu postiženého kolena. Mechanismus účinku KH v léčbě OA je komplexní, zlepšuje například viskoelasticitu synoviální kapaliny, působí protizánětlivě a antioxidačně, brání degradaci chrupavky, stimuluje syntézu extracelulární matric a podporuje buňky synoviální membrány (37, 46, 56).

V naší práci jsme zpracovali výsledky nejnovějších randomizovaných klinických studií (RCTs; Randomized Controlled Trials) hodnotících efekt nitrokloubního podání KH oproti nitrokloubně podanému placebo, plazmě bohaté na krevní destičky (PRP) či kortikoidům (CS). Výsledky studie by mohly přispět k formulaci národního doporučení, resp. nastavení dobré klinické praxe v této oblasti.

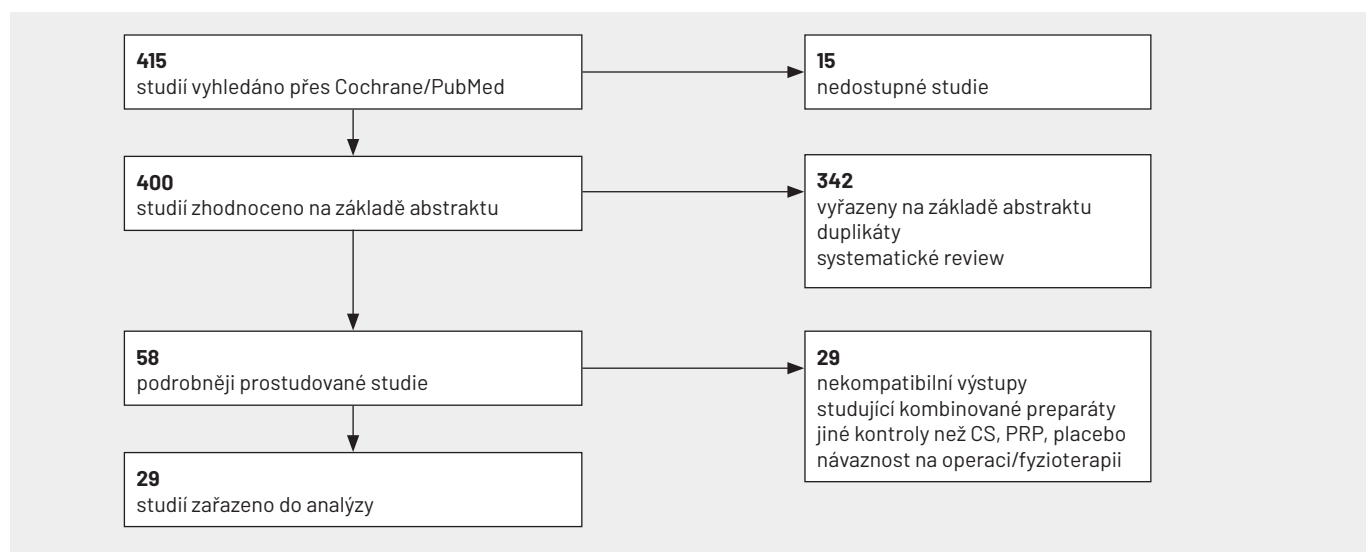
MATERIÁL A METODIKA

Vyhledávání dat

Data jsme vyhledávali v období od 1.3. do 12. 3. 2024 v PubMed a Cochrane Library. K vyhledávání byla použita následující kombinace klíčových slov: «hyaluronic acid», «corticosteroids», «PRP», «randomized controlled trial», «knee», «osteoarthritis», a «efficacy». Do analýzy byly zahrnuty pouze studie publikované po roce 2012.

Selekce studií

Z celkového počtu 415 bylo na základě pročtení abstraktů vybráno 58 studií, které jsme následně prostudovali podrobněji. Vyřazeny byly studie neslučitelné s našimi kritérii, tzn. hodnotící kombinované preparáty, jinou kontrolní léčbu (ozónové



Obr. 1. Schéma zobrazující proces vyhledávání a selekce studií.

Fig. 1. Diagram showing the study search and selection process.

Study ID		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Cerza a spol.	2012	–	+	+	+	+	–
Raeissadat a spol.	2015	!	!	+	+	+	!
van der Weegen a spol.	2015	+	+	+	+	+	+
Davalillo a spol.	2015	+	+	+	+	+	+
Filardo a spol.	2015	+	+	+	+	+	+
Askari a spol.	2016	+	+	+	+	+	+
Tammachote a spol.	2016	+	+	+	+	–	–
Bisicchia a spol.	2016	+	+	+	+	+	+
Duymus a spol.	2017	+	+	+	+	+	+
Cole a spol.	2017	!	+	+	+	+	!
Elsawy a spol.	2017	+	+	+	!	–	–
Henrotin a spol.	2017	+	+	!	+	+	!
Khongwir a spol.	2018	!	!	+	+	+	!
Buendia-López a spol.	2018	+	!	+	+	+	!
Hangody a spol.	2018	!	–	–	+	+	–
Su a spol.	2018	!	+	+	+	+	!
Yu a spol.	2018	!	!	+	+	+	!
Louis a spol.	2018	+	+	+	+	–	–
Lisi a spol.	2018	–	!	–	+	+	–
Huang a spol.	2019	!	+	+	+	+	!
Pettersson a spol.	2019	+	+	+	+	–	–
Di Martino a spol.	2019	!	+	+	+	+	!
Raeissadat a spol.	2021	+	+	+	+	+	+
Sdeek a spol.	2021	!	+	+	+	+	!
Migliore a spol.	2021	+	+	+	+	+	+
Dulic a spol.	2021	–	–	–	+	+	–
Park a spol.	2021	+	+	+	+	+	+
Wang a spol.	2022	+	+	+	+	+	+
Ciapini a spol.	2023	–	–	–	+	–	–

+ Low risk
 ! Some concerns
 – High risk
 D1 Randomisation
 D2 Deviations from the intended interventions
 D3 Missing outcome data
 D4 Measurement of the outcome
 D5 Selection of the reported result

Obr. 2. Zobrazení možného zkreslení v jednotlivých zařazených studiích podle ROB 2 (Risk of Bias 2) od Cochrane foundation.

Fig. 2. Potential bias in each included study according to the Cochrane ROB 2 (Risk of Bias 2).

injekce, mezenchymální kmenové buňky, perorální medikace, PRGF) nebo jestliže byla KH podána v návaznosti na operaci či fyzioterapii. Do studie jsme tedy nakonec zařadili 29 studií (obr. 1).

Extrakce dat

Z vybraných studií byla získána data týkající se populace (věk, pohlaví, BMI, rtg stupeň KOA), intervenčních a kontrolních preparátů (použitý preparát, molekulová hmotnost KH, počet injekcí) a údaje týkající se samotné metodiky studií (hodnotící skóre a délka sledování – tabulka 1).

Analýza bias

Možné zkreslení jsme posoudili pomocí nástroje RoB 2 (Risk of Bias 2; obr. 2), který hodnotí několik klíčových oblastí, které mohou ovlivnit výsledky studie:

1. Zkreslení randomizačního procesu: posuzuje se informace o tom, jestli byl proces randomizace proveden správně, zejména s ohledem na nahodilost přiřazování pacientů k léčebné metodě. Nesprávná randomizace může vést k systematickým rozdílům mezi skupinami, což může ovlivnit výsledky studie.
2. Odchyly od léčebného schématu: zjišťuje se, zda účastníci obdrželi předepsanou intervenci a zda byla léčba podávána podle plánu. Odchyly od protokolu mohou ovlivnit validitu výsledků a způsobit zkreslení.
3. Chybějící data: hodnotí se, jak studie řešila chybějící data u účastníků, kteří nedokončili studii. Chybějící data mohou vést k nesprávným závěrům, pokud nejsou správně interpretována.
4. Měření výstupů: posuzuje se konzistence měření primárních/sekundárních výstupů mezi skupinami. Nesprávné nebo nekonzistentní měření může vést ke zkreslení výsledků.
5. Selektce publikovaných výsledků: tento test hodnotí, jestli byla všechna plánovaná měření a výsledky řádně zveřejněna, anebo se autoři některým výsledkům vyhnuli, což by mohlo vést ke zkreslení účinků intervence.

Každá z výše uvedených oblastí byla ohodnocena: nízké riziko zkreslení/určité pochybnosti/ vysoké riziko zkreslení.

Výstupy studií a analýza dat

Primární výsledky tvořily Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) a vizuální analogová škála (VAS) bolesti 1, 3, 6 a 12 měsíců od zahájení léčby. Do další analýzy jsme zařadili hodnoty WOMAC a VAS, které se pro sledovaný časový interval vyskytly alespoň ve 2 studiích (proto chybí VAS skóre bolesti pro placebo ve 12. měsíci – všechny studie srovnávající KH a placebo měly totiž jen 6 měsíční sledování).

Tab. 1. Seznam zařazených studií se základními charakteristikami
Table 1. List of included studies with basic characteristics

AUTOR	DATUM PUBLIKACE	ČASOPIS	TYP STUDIE	Ø VĚK	Ø BMI	KL	# INTER- VENCE KH
Cerza a spol.	2012	The American Journal of Sports Medicine	RCT	66,3	NI	I-III	60
Raeissadat a spol.	2015	Clinical Medicine Insights: Athritis and Musculoskeletal Disorders	RCT	58,8	27,7	I-VI	62
van der Weegen a spol.	2015	The Journal of Arthroplasty	RCT	59,4	28,9	I-III	99
Davalillo a spol.	2015	Open Access Rheumatology	RCT	62,8	27,3	II-III	97
Filardo a spol.	2015	The American Journal of Sports Medicine	RCT	55,4	26,8	0-III	89
Askari a spol.	2016	SpringerPlus	RCT	57,8	NI	II-III	71
Tammachote a spol.	2016	The Journal of Bone and Joint Surgery	RCT	61,8	26,1	I-VI	50
Bisicchia a spol.	2016	Clinical and Experimental Rheumatology	RCT	70,1	NI	II-III	75
Duymus a spol.	2017	Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy	RCT	60,3	28	II-III	34
Cole a spol.	2017	The American Journal of Sports Medicine	RCT	56,2	28,2	I-III	50
Elsawy a spol.	2017	Egyptian Rheumatology and Rehabilitation	RCT	51,4	28,4	II-III	30
Henrotin a spol.	2017	BMC Musculoskeletal Disorders	RCT	64,9	29,9	II-III	40
Khongwir a spol.	2018	National Journal of Clinical Orthopaedics	RCT	>40	NI	II/III	15
Buendía-López a spol.	2018	Jounal of Orthopaedics and Traumatology	RCT	56,4	25,1	I-II	33
Hangody a spol.	2018	Cartilage	RCT	58,8	28,7	I-IV	135
Su a spol.	2018	Clinical Rheumatology	RCT	53,6	28,5	II-III	30
Yu a spol.	2018	Experimental and Therapeutic Medicine	RCT	48,6	NI	NI	88
Louis a spol.	2018	Arthroscopy: Journal of Arthroscopic and Related Surgery	RCT	50,9	26,3	II-IV	24
Lisi a spol.	2018	Clinical Rehabilitation	RCT	55,2	NI	II-III	28
Huang a spol.	2019	Die Orthopädie	RCT	54,5	24,8	NI	40
Petterson a spol.	2019	Knee Sugery, Sports Traumatology, Arthroscopy	RCT	59,1	30,2	II-III	162
Di Martino a spol.	2019	The American Journal of Sports Medicine	RCT	55,1	27	I-III	82
Raeissadat a spol.	2021	BMC Musculoskeletal Disorders	RCT	57,4	28,2	II-III	49
Sdeek a spol.	2021	Acta Orthopaedica Belgica	RCT	59,9	27,5	II-III	94
Migliore a spol.	2021	Rheumatology and Therapy	RCT	63,7	28,3	II-III	336
Dulic a spol.	2021	Medicina	RCT	59,1	29,2	II-IV	30
Park a spol.	2021	The American Journal of Sports Medicine	RCT	61,5	25,7	I-III	55
Wang a spol.	2022	Medicina	RCT	62,4	24	I-III	54
Ciapini a spol.	2023	Advances in Othopedics	RCT	60,2	25,5	II-III	20

KL: RTG stupeň gonarthrózy dle Kellgren Lawrence
= počet pacientů v skupině/number of patients in the group
kDa = kiloDalton

T = týden/week
NI = not included / nebylo uvedeno ve studii
Ø = průměrná hodnota/mean value

S cílem zjistit efekt léčby osvobozený od rozdílu v počáteč-
ním skóre mezi studiemi jsme post-intervenční WOMAC, resp.
VAS odečetli od příslušného výchozího („baseline“) skóre a tyto
hodnoty potom zprůměrovali. To jsme zopakovali zvlášť pro
každou skupinu (KH, PRP, CS a FR) v každém ze sledovaných
intervalů (1, 3, 6 a 12 měsíců).
Rozdíly mezi těmito průměrnými hodnotami (VAS a WOMAC)
mezi KH a kontrolou v každém časovém úseku od podání jsou

vyjádřeny pomocí forest plot grafů (graf 1), kde hodnoty větší
než 0 značí lepší efekt KH (vyjádřen v bodech dané stupnice
VAS/WOMAC) a hodnoty menší než 0 ukazují na lepší efekt kon-
troly v porovnání s KH (grafy obsahují i 95% intervaly spolehli-
vosti). Absolutní hodnoty daných skóre jsou vyjádřeny formou
bodového grafu (graf 2).

	PREPARÁT/KONCENTRACE	MOLEKULOVÁ HMOTNOST (kDa)	POČET INJEKcí	#KONTROLA PLACEBO	#KONTROLA PRP	#KONTROLA CS	SLEDOVÁNí; T	VÝSTUPY
	Hyalgan 20mg/2ml	500-730	4		60		1-3-6	WOMAC
	Hyalgan 20mg/2ml	500-700	3		77		12	WOMAC, SF-36
	Fermathron plus 30mg/2ml	2200	3	97			1-3-6	WOMAC, VAS
	Suprahyal	900	5			98	3-6-9-12	WOMAC
	Hyalubrix 30mg/2ml	1500	3		94		2-6-12	VAS
	NI	500-730	1			69	3	WOMAC, KOOS, VAS
	Synvisc 48mg/6ml	NI	1			49	1-2-3-4-5-6	WOMAC, VAS
	NI	NI	2			75	1-3-6-12	WOMAC
	Ostenil plus 40mg/2ml	1600	1		33		1-3-6-12	WOMAC, VAS
	Synvisc 16mg/2ml	6000	3		49		1-3-6-12	WOMAC
	Sinovial Forte 32mg/2ml	800-1200	3			30	3-6	WOMAC, VAS
	Kartilage Cross 35,2mg/22ml	NI	1	41			1-3-6	VAS
	Hyalgan 20mg/2ml	500-730	3			15	2-4-6	WOMAC, Lesquence
	Durolane 60mg/2ml	NI	1		32		6-12	WOMAC, VAS
	Monovisc 88mg/4ml	1000-2900	1	63			1-3-5-6	VAS
	20mg/2ml	600-1500	5		25		1-3-6-12-18	WOMAC, VAS
	NI	NI	5		104		12	WOMAC
	Durolane 60mg/3ml	NI	1		24		3	WOMAC, VAS
	Hyalgan 20mg/2ml	NI	3		30		6-12	WOMAC, VAS
	NI	500-730	3		40	40	3-6-9-12	WOMAC, VAS
	Monovisc 88mg/4ml	1000-2900	1	169			1-2-3-5	VAS
	Hyalubrix 30mg/2ml	1500	3		85		2-6-12-24	VAS
	Hyalgan 20mg/2ml	500-730	3		52		6-12	WOMAC, VAS
	NI	NI	3		95		2-6-12-18-24-30-36	WOMAC, VAS
	64mg/2ml	NI	1	327			1-3-5-6	VAS
	Cartinorm 20mg/2ml	4000	3		34		1-3-6-9-12	WOMAC
	NI	NI	1		55		1-3-6	WOMAC, VAS
	Hyajoint Plus 60mg/3ml	NI	1		56		1-3-6	WOMAC
	ArthroVisc 40mg/2ml	1550	3		20		3-6	WOMAC, VAS

VÝSLEDKY

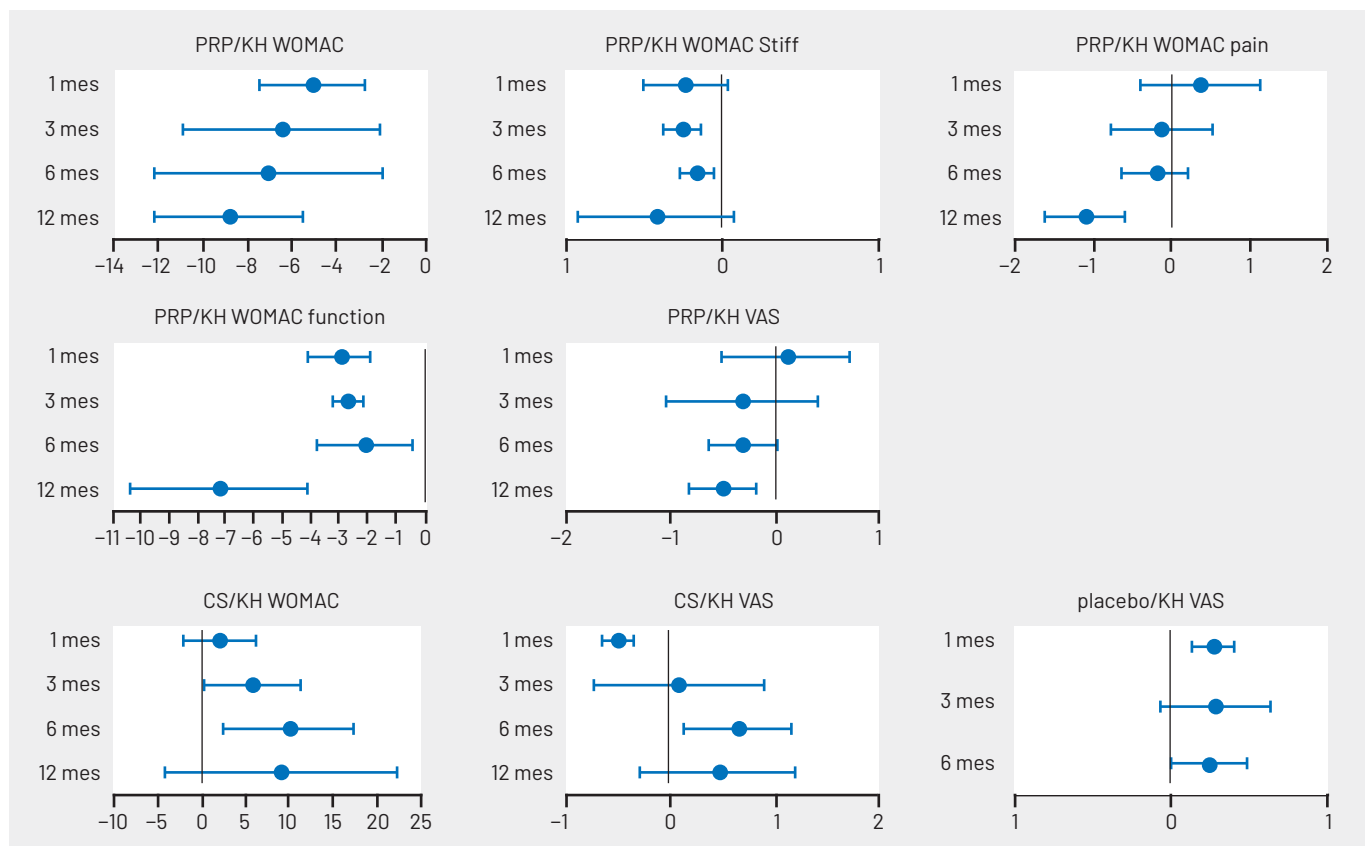
Základní charakteristika

Z celkového počtu 29 zařazených RCTs porovnávalo 18 účinek intraartikulární injekce KH oproti PRP. Účinek KH a CS hodnotilo 7 studií a pět se zaměřilo na KH versus placebo (FR = fyziologický roztok). Celkově podstoupilo terapii KH 2032 pacientů, terapii PRP 965 pacientů, obstríh kortikoidy

376 pacientů a 697 dostalo nitrokloubní dávku placebo (Tab. 1).

KH vs PRP

Z pohledu celkového WOMAC skóre dosahovalo na základě dat z 18 studií PRP od počátku výraznější účinek ve srovnání s KH a tento trend pokračoval i v dalších intervalech sledování, přičemž rozdíl v účinku se postupně zvětšoval ve prospěch PRP.



Graf 1. Forest plot grafy srovnávající účinek KH vůči alternativním intervencím 1, 3, 6 a 12 měsíců od podání. Hodnoty pod 0 značí lepší účinek alternativní intervence; hodnoty nad 0 značí lepší efekt KH. Náš model umožňuje posoudit, která intervence měla v daném čase lepší efekt – bez ohledu na výchozí rozdíly (baseline score).

Osa x na jednotlivých grafech vyjadřuje body dané stupnice. VAS 10 bodů, WOMAC 96 bodů, WOMAC pain 20 bodů, WOMAC stiffness 8 bodů, WOMAC function 68 bodů. Grafy zahrnují 95% interval spolehlivosti.

Chart 1. Forest plot comparing the effect of HA against alternative interventions at 1, 3, 6 and 12 months after administration. Values below 0 indicate a better effect of the alternative intervention; values above 0 indicate a better effect of HA. Our model makes it possible to assess which intervention had a better effect at a given time – regardless of initial differences (baseline score).

The x-axis in each chart represents the points of the given scale. VAS 10 points, WOMAC 96 points, WOMAC-pain 20 points, WOMAC-stiffness 8 points, WOMAC-function 68 points. The charts include 95% confidence interval.

To poukazuje na dlouhodobě silnější účinky PRP v porovnání s KH.

WOMAC skóre pro bolest bylo zpočátku lepší u KH, ale od 3. měsíce dále byl výraznější analgetický efekt u pacientů ošetřených PRP.

Z pohledu WOMAC funkce a ztuhlosti byl zpočátku silnější efekt u pacientů s PRP, ale s narůstající dobou sledování od podání se rozdíly postupně nejprve stíraly (tj. ve 3. a 6. měsíci), avšak ve 12. měsíci se objevil skokový rozdíl ve prospěch PRP, pravděpodobně kvůli dřívějšímu odeznívání účinku KH.

Z pohledu VAS bolesti byla zpočátku lepší odpověď ve skupině s KH (1 měsíc od podání), avšak od třetího měsíce sledování dochází k obratu ve prospěch PRP a tento rozdíl se dále zvětšoval a nejvýraznější tak byl ve 12. měsíci od podání.

Shrnutí: obě intervence přinášely pacientům zřejmou úlevu od bolestí se zlepšováním funkčních charakteristik, od 3.

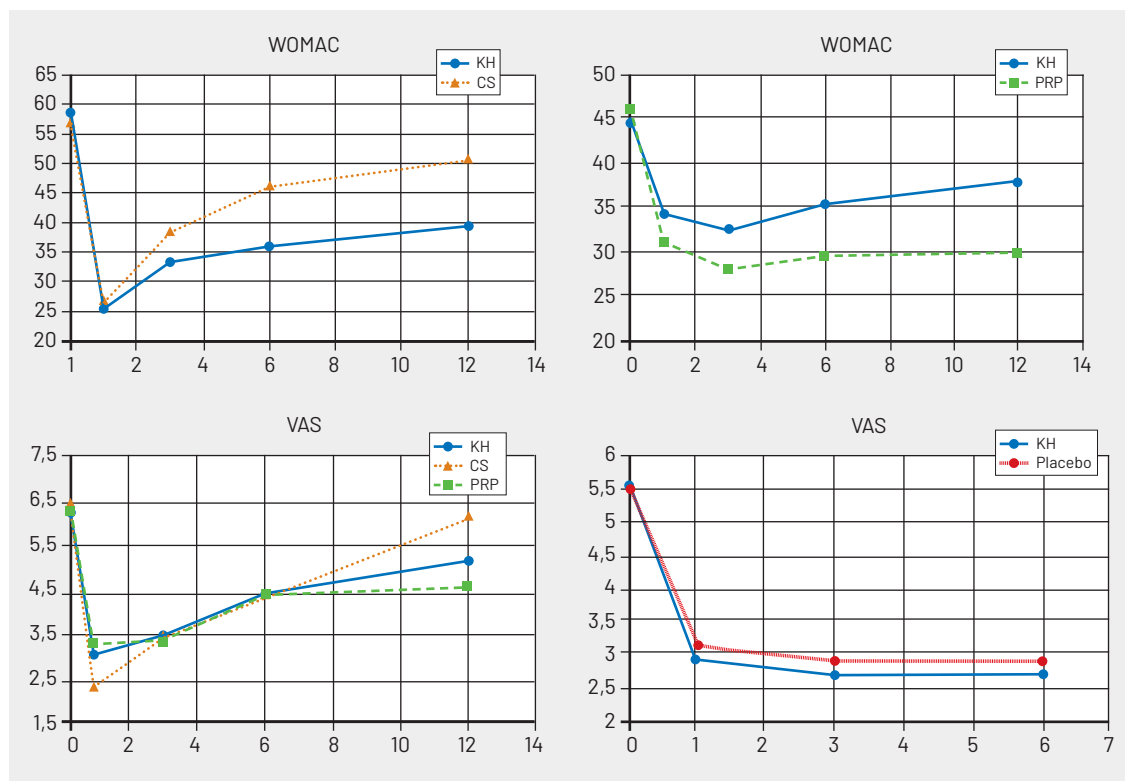
měsíce však byl většinou silnější efekt po aplikaci PRP a tento trend kulminoval na kontrole po 12 měsících. Detaily jsou vidět na grafu 1.

KH vs CS

Jak při použití KH, tak CS došlo ke zlepšení ve WOMAC skóre 1 měsíc od podání, s mírně lepším výsledkem u KH. Tento rozdíl se s délkou sledování postupně zvětšoval, což jen potvrzuje známý fakt o krátkodobém působení CS.

Při hodnocení VAS bolesti byl silnější analgetický efekt 1 měsíc po obstrukci u pacientů s CS. V delším časovém úseku se však efekt CS vytrácel rychleji než efekt KH.

Shrnutí: výsledky potvrzují krátkodobý silný analgetický efekt CS, avšak v delším časovém intervalu je podání KH pro pacienta přínosnější. Detaily jsou vidět na grafu 1.



Graf 2. Bodové grafy znázorňují vývoj výsledku (průměry) v čase na základě dat ze studií srovnávajících účinek KH, PRP, CS a placebo. Osa X znázorňuje délku sledování v měsících a osa Y průměrné skóre ve sledované škále v daném čase.

Chart 2. Scatter plots illustrate the development of the outcome (mean values) over time based on the data from studies comparing the effect of HA, PRP, CS and placebo. The X-axis shows the duration of follow-up in months and the Y-axis shows the mean score of the scale at the given time.

KH vs Placebo

Studie s KH versus placebo bylo možné porovnat pouze ve VAS skóre, a to v době 1, 3 a 6 měsíců od podání intervence. Dle dat z pěti dostupných studií zachycených v grafu 2 je vidět, že u obou skupin pacientů docházelo k snížení bolestivosti po celou dobu sledování, avšak podání KH nabízelo ve srovnání s placebem výraznější úlevu od bolesti (graf 1).

Velikost účinku

Pro porovnání klinických výsledků je důležitá nejen absolutní hodnota změny oproti výchozí hodnotě, ale především informace o tom, nakolik je získaná změna stavu pro pacienta užitečná. V této souvislosti se zavedlo několik koncepcí. Jednou z nich je minimální, klinicky užitečný rozdíl (MCID; Minimal Clinically Important Difference), který si můžeme představit jako nejmenší rozdíl ve výsledku (skóre, rozsahu pohybu, funkce apod.), který je už pacient schopen vnímat jako úspěch či prospěch. Jako minimální hodnotu zjištěného rozdílu jsme na základě dříve publikovaných studií stanovili pro WOMAC změnu o 14 bodů a pro VAS o 1,7 bodu (6, 31, 52).

Podíváme-li se touto optikou na časový vývoj výsledku (Graf 2), můžeme konstatovat, že MCID pro WOMAC skóre byl překonán u KH v průměru v 1., 3. a 6. měsíci, u PRP po celou dobu sledování a u CS v 1. a 3. měsíci. Co se týče bolesti, byl MCID pro VAS překonán u KH v 1., 3. a 6. měsíci sledování, pro PRP

po celou dobu sledování – tj. do 12. měsíců od aplikace a pro CS v 1., 3. a 6. měsíci od podání.

DISKUSE

Naše studie shrnuje výsledky RCTs provedených v letech 2012 až 2023 a testujících účinnost podání KH u KOA (1, 3, 7, 9–13, 15, 18–20, 22, 25, 26, 28, 30, 35, 36, 38, 40, 41, 44, 45, 49–51, 53, 55, 57). Z našeho výzkumu vyplývá, že KH ovlivňuje všechny složky KOA, byť nestejně, a to až 6 měsíců od podání jedné injekce. Ve srovnání s PRP je její účinek o něco slabší, zejména mezi 6. a 12. měsícem, ale naopak v porovnání s CS je od 1. měsíce po podání její efekt větší. Sílu výše uvedeného zjištění oslabuje heterogenita studií ve smyslu typu zařazených pacientů, použití různých preparátů KH i odlišný počet dávek. Na základě zpracování výsledků nejnovějších RCTs je tedy možné doporučit, aby KH zůstala součástí našeho národního doporučení pro neoperační terapii KOA.

KH, známá také jako hyaluronan, je přirozeně se vyskytující polysacharid, který je součástí extracelulární matric většiny tkání. Byla objevena v roce 1934 Karlem Meyerem a Johnem Palmerem, kteří ji izolovali z očního sklivce hovězího dobytka (21). KH se hojně nachází v pojivových, epiteliálních a nervových tkáních a její vysoká koncentrace je přítomna zejména v kloubní synoviální tekutině, sklivci oka a kůži. KH je syntetizována enzymy nazývanými hyaluronan syntetázou,

keré se nacházejí v buněčných membránách. Tyto enzymy připojují jednotky N-acetylglukosaminu a kyseliny glukuronové do dlouhého řetězce polysacharidu. Pro lékařské a kosmetické účely se KH získává vysoce sofistikovaným postupem z buněčných stěn *Streptococcus zooepidemicus* (fi Contipro).

V posledním desetiletí se názory odborných společností na rutinní podávání KH u pacientů s KOA proměňují, přestože existuje několik velmi kvalitních systematických review a metaanalýz, které její podávání podporují (14, 43). Zajímavé také je, že OARSI zařadila KH do svého doporučeného postupu, a to na úrovni 1B až 2, což značí, že více než 75%, resp. 60 až 74 % hlasujících hodnotilo KH jako prospěšnou, i když podmíněně a nikoli silně (4). Zatímco v doporučení ACR se nitrokloubní podání KH objevuje v tabulce doporučení spíše proti (33), skeptická je k indikaci KH u KOA i AAOS (8). Stejně jako v případě jiných léčebných přípravků následují po úvodních nadšených studiích práce, které iniciální optimismus upravují. Ne vždy je snadné rozhodnout, jestli se efekt ztratil ve složitých protokolech, anebo došlo skutečně k iniciálnímu nadhodnocení (54). V každém případě naše studie prokázala zjevnou účinnost nitrokloubního podávání KH ve smyslu úlevy od bolesti, snížení ztuhlosti a s tím spojeného zlepšení funkce a kvality života. Proti „ubývání“ účinku KH v čase je možné se bránit dalším podáním stejné KH ve správnou chvíli, případně synergii ve smyslu kombinací KH s jinými intervencemi (PRP, CS atd.). Evropská iniciativa EUROVISC navrhla rozhodovací postup pro optimalizaci dalších podání KH do stejného kolena (27). Jde o komplexní materiál, který určitě stojí za přečtení. Avšak ani v této oblasti bychom se neměli opírat jen o hlasování, ale spíše o správně vedený výzkum.

Studie, zařazené do naší práce, byly většinou dobře provedené a publikované v kvalitních časopisech. K jejich posuzování jsme použili nástroj ROB 2, který vyvinula Cochrane Library. Převažovaly dvojité zaslepené designy s výjimkou (7, 13, 18–20, 28, 44, 45, 50). Až na článek od Elsayy a spol., který byl publikován v časopise *Egyptian rheumatology and rehabilitation* (20), byly všechny zbývající studie publikované v nerizikových časopisech. Avšak ani uvedený časopis nefiguruje v seznamech pochybných nebo pirátských publikací a podle SpringerOpen tedy i tento článek podstoupil standardní recenzní řízení. Je však zvláštní, že část studií zahrnutých do naší analýzy neměla dobře zvládnutou randomizaci (10, 11, 18, 35). Do metaanalýzy jsme je přesto zahrnuli, protože prošly recenzním řízením a podle SJR (*Scimago Journal & Country Rank*) byly publikovány ve spolehlivých časopisech.

Jedním z důvodů variability účinku nitrokloubní aplikace KH je nepochybně typ konkrétního podaného přípravku (56). Ty se mohou lišit v řadě fyzikálně–chemických vlastností. Například molekulární hmotnost KH se pohybovala v rozmezí od 500 KD (kilodaltonů) až po 6 MDa (megadaltonů). Vyšších molekulových hmotností jsou výrobci v dnešní době schopni dosáhnout metodou zasiťování s pomocí aditiv, které vytvoří vazbu s funkčními skupinami lineárních molekul hyaluronové kyseliny (–OH, –COOH). Tyto molekuly mají vyšší viskozitu a stabilitu, zpomaluje

se jejich odbourávání a dosahují srovnatelného terapeutického efektu nižším počtem dávek než u lineárních molekul (24). Preparáty s vyšší molekulární hmotností a vyšší koncentrací by měly poskytovat účinnější biotribologickou, biologickou i protizánětlivou ochranu kloubu. Z hlediska dlouhodobých výsledků je také důležitý režim nitrokloubního podávání. Zařazené studie pracovaly s jednou, třemi nebo pěti injekcemi, přičemž vícečetné aplikace se podávaly s týdenním odstupem od sebe. Bude proto nutné provést další dobře vedenou studii, která by studovala vlastnosti jedné konkrétní vysokomolekulární formy KH v různých časových režimech podávání (42, 48).

Když jsme porovnali efekt terapie KH, PRP a CS v čase, zjistili jsme superioritu PRP v porovnání s KH i CS. Její působení v čase pomalu ale setrvale narůstalo, zatímco CS ztratilo efekt nejdříve a KH většinou do 6 měsíců (Graf 1). V literatuře však nalezneme i kvalitní studie, které nezjistily významný rozdíl mezi podáním PRP a placebem (5, 16). Podobně je možné najít i práce, které nenašly rozdíl mezi placebem a KH (47). Jak s těmito informacemi naložit? Nepodávat KH či PRP u KOA? Domníváme se, že nikoliv. Je třeba vést kvalitní záznamy o vedení léčby a vyhodnocovat je. Z hlediska velké vědy bude nutné provést multicentrické registrované studie, studovat synergie kombinovaných intervencí a harmonizovat časy aplikace. Pro kombinace KH a CS v jedné injekci a KH s PRP již existuje podpora v literatuře a tuto cestu podporuje již zmiňované doporučení EUROVISC (27). Na druhé straně jsme teprve na počátku budování evidence pro novou strategii. K definitivnímu postoji a doporučení pro klinickou praxi bude nutné mít více kvalitních prací (23).

Bolest je hlavní terč všech léčebných strategií u KOA a její eliminace má pro pacienty nejvyšší hodnotu. VAS se po podání KH i placebo snížilo ve většině studií (u KH o něco více; Tab. 1, graf 1, 2). Zlepšení v placebo skupině pacientů je možné vysvětlit obecným placebo efektem (39), i když je možné, že se na efektu podílí i proplach kolenního kloubu, odplavení kloubního detritu či naředění zánětlivých mediátorů. Jak je vidět na grafu 2, křivka VAS bolesti se výrazně neliší ani ve skupinách KH, PRP a CS v době sledování od jednoho do 6. měsíců. Větší rozdíly jsou vidět až po 6 měsících sledování. Působení KH na intraartikulární prostředí je širší nežli podání placebo látek. Ukazuje se, že podáním KH ovlivníme mimo jiné i metabolismus chrupavky cestou zpomalení tvorby rozpadových produktů, které se kromě jiného podílí na indukci zánětu v synovialis. Zde je zřejmý rozdíl mezi podáním KH a placebo (26).

Další studovanou oblastí by měly být potenciální synergie intraartikulární terapie s dalšími komponenty komplexní neoperační léčebné strategie. Prvním úkolem je vyhodnocení mechanické osy končetiny a rentgenologické závažnosti KOA. Jestliže je přítomna větší osová odchylka, můžeme pacientům nabídnout při splnění dalších indikačních kritérií korekční osteotomii v oblasti kolena. Klíčovou součástí každé léčebné strategie je pohybová terapie. Současně bychom měli vzít v úvahu věk, váhu, BMI (programy na její redukci), komorbiditu, kondici a další parametry. Přístup by tedy již dnes mohl být výrazně individualizovaný

a nejspíše je namístě mluvit o personalizované péči o pacienty s KOA (32). Komplexní strategie jsou zjevně účinnější nežli izolované podání KH (či jiné izolované terapie), (34, 39). I v této oblasti je však nutný další výzkum, který by především zajistil homogenitu v provedení studie. Dále se musíme zaměřit na pokročilejší charakterizaci pacientů, kterým je léčebná modalita předepisována. Součástí vysoké heterogenity KOA může být i odlišná vnímavost k léčebné intervenci, včetně KH (4).

Naše studie má své limitace. Předně jsme nebyli schopni standardizovat vstupní data jako věk pacientů, jejich BMI, typ preparátu, jeho molekulární hmotnost ani počet po sobě jdoucích dávek, pohybový režim či záchrannou medikaci. Všechny tyto faktory vnášejí do naší práce variabilitu, nejsou však nijak specifické pro tuto konkrétní studii. Dále je třeba uvést, že zpracování dat, vyhodnocení metadat a rizikovosti článků dle ROB 2 skóre provedli autoři, z nichž ani jeden není profesionální bioinformatik.

ZÁVĚR

Naše studie – založená na zpracování výsledků RCTs publikovaných v letech 2012 až 2023 – dokládá měřitelný efekt jednorázového i opakovaného podání KH. Tento výsledek byl o něco slabší nežli účinek podání PRP, ale naopak větší nežli efekt CS, a to od 1. měsíce po aplikaci. Velikost účinku byla většinou na úrovni mírné až střední úlevy od bolesti dle VAS, resp. zlepšení ve WOMAC skóre. Pacienti zařazení do placebo větve nedosahovali takové úlevy jako pacienti s PRP, KH či CS. Klinicky ověřené preparáty s KH by proto měly zůstat součástí národních doporučených postupů pro terapii KOA. Další výzkum je nutný k ověření účinnosti konkrétních preparátů KH, hledání optimálního časového harmonogramu jejich podávání i potenciálních synergií s ostatními intraartikulárními substancemi či dalšími léčebnými opatřeními. ■

Literatura

- Arden NK, Akermark C, Andersson M, Todman MG, Altman RD. A randomized saline-controlled trial of NASHA hyaluronic acid for knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin.* 2014;30:279–286.
- Arden NK, Perry TA, Bannuru RR, Bruyere O, Cooper C, Haugen IK, Hochberg MC, McAlindon TE, Mobasheri A, Reginster JY. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCO and OARSI 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17:59–66.
- Askari A, Gholami T, NaghiZadeh MM, Farjam M, Kouhpayeh SA, Shahabfard Z. Hyaluronic acid compared with corticosteroid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized control trial. *Springerplus.* 2016;5:442.
- Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, Kraus VB, Lohmander LS, Abbott JH, Bhandari M, Blanco FJ, Espinosa R, Haugen IK, Lin J, Mandl LA, Moilanen E, Nakamura N, Snyder-Mackler L, Trojian T, Underwood M, McAlindon TE. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27:1578–1589.
- Bennell KL, Paterson KL, Metcalf BR, Duong V, Eyles J, Kasza J, Wang Y, Cicuttini F, Buchbinder R, Forbes A, Harris A, Yu SP, Connell D, Linklater J, Wang BH, Oo WM, Hunter DJ. Effect of intra-articular platelet-rich plasma vs placebo injection on pain and medial tibial cartilage volume in patients with knee osteoarthritis: The RESTORE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326:2021–2030.
- Bensa A, Albanese J, Boffa A, Previtali D, Filardo G. Intra-articular corticosteroid injections provide a clinically relevant benefit compared to placebo only at short-term follow-up in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2024;32:311–322.
- Bisicchia S, Bernardi G, Tudisco C. HYADD 4 versus methylprednisolone acetate in symptomatic knee osteoarthritis: a single-centre single blind prospective randomised controlled clinical study with 1-year follow-up. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34:857–863.
- Brophy RH, Fillingham YA. AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Osteoarthritis of the Knee (Nonarthroplasty), Third Edition. *J Am Acad Orthop Surg.* 2022;30:e721–e729.
- Buendia-Lopez D, Medina-Quiros M, Fernandez-Villacanas Marin MA. Clinical and radiographic comparison of a single LP-PRP injection, a single hyaluronic acid injection and daily NSAID administration with a 52-week follow-up: a randomized controlled trial. *J Orthop Traumatol.* 2018;19:3.
- Cerza F, Carni S, Carcangiu A, Di Vavo I, Schiavilla V, Pecora A, De Biasi G, Ciuffreda M. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med.* 2012;40:2822–2827.
- Ciapini G, Simonetti M, Giuntoli M, Varchetta G, De Franco S, Ipponi E, Scaglione M, Parchi PD. Is the Combination of Platelet-Rich Plasma and Hyaluronic Acid the Best Injective Treatment for Grade II-III Knee Osteoarthritis? A Prospective Study. *Adv Orthop.* 2023;2023:1868943.
- Cole BJ, Karas V, Hussey K, Pilz K, Fortier LA. Hyaluronic acid versus platelet-rich plasma: a prospective, double-blind randomized controlled trial comparing clinical outcomes and effects on intra-articular biology for the treatment of knee osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2017;45:339–346.
- Davalillo CAT, Vasavilbaso CT, Alvarez JMN, Granado PC, Jiménez OAG, del Sol MG, Orbezo FG. Clinical efficacy of

- intra-articular injections in knee osteoarthritis: a prospective randomized study comparing hyaluronic acid and betamethasone. *Open Access Rheumatol.* 2015;7:9-18.
14. De Lucia O, Jerosch J, Yoon S, Sayre T, Ngai W, Filippou G. One-year efficacy and safety of single or one to three weekly injections of Hylan G-F 20 for knee osteoarthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2021;40:2133-2142.
 15. Di Martino A, Di Matteo B, Papio T, Tentoni F, Selleri F, Cenacchi A, Kon E, Filardo G. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid injections for the treatment of knee osteoarthritis: results at 5 years of a double-blind, randomized controlled trial. *Am J Sports Med.* 2019;47:347-354.
 16. Dorio M, Pereira RMR, Luz AGB, Deveza LA, de Oliveira RM, Fuller R. Efficacy of platelet-rich plasma and plasma for symptomatic treatment of knee osteoarthritis: a double-blinded placebo-controlled randomized clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22:822.
 17. Drihan JB, Harkey MS, Barbe MF, Ward RJ, MacKay JW, Davis JE, Lu B, Price LL, Eaton CB, Lo GH, McAlindon TE. Risk factors and the natural history of accelerated knee osteoarthritis: a narrative review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21:332.
 18. Dulic O, Rasovic P, Lalic I, Kecojec V, Gavrilovic G, Abazovic D, Maric D, Miskulin M, Bumbasirevic M. Bone marrow aspirate concentrate versus platelet rich plasma or hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis. *Medicina (Kaunas).* 2021;57:1193.
 19. Duymus TM, Mutlu S, Dernek B, Komur B, Aydogmus S, Kesiktas FN. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25:485-492.
 20. Elsayy SA, Hamdy M., Ahmed, M.S. Intra-articular injection of hyaluronic acid for treatment of osteoarthritis knee: comparative study to intra-articular corticosteroids. *Egypt Rheumatol Rehabil.* 2017;44:143-146.
 21. Fallacara A, Baldini E, Manfredini S, Vertuani S. Hyaluronic acid in the third millennium. *Polymers (Basel).* 2018;10:701.
 22. Filardo G, Di Matteo B, Di Martino A, Merli ML, Cenacchi A, Fornasari P, Marcacci M, Kon E. Platelet-Rich Plasma Intra-articular Knee Injections Show No Superiority Versus Viscosupplementation: a Randomized Controlled Trial. *Am J Sports Med.* 2015;43:1575-1582.
 23. Gilat R, Haunschild ED, Knapik DM, Evuarherhe A, Jr., Parvaresh KC, Cole BJ. Hyaluronic acid and platelet-rich plasma for the management of knee osteoarthritis. *Int Orthop.* 2021;45:345-354.
 24. Gupta RC, Lall R, Srivastava A, Sinha A. Hyaluronic acid: molecular mechanisms and therapeutic trajectory. *Front Vet Sci.* 2019;6:192.
 25. Hangody L, Szody R, Lukasik P, Zgadzaj W, Lenart E, Dokoupilova E, Bichovsk D, Berta A, Vasarhelyi G, Ficzer A, Hangody G, Stevens G, Szendroi M. Intraarticular injection of a cross-linked sodium hyaluronate combined with triamcinolone hexacetonide (Cingal) to provide symptomatic relief of osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter clinical trial. *Cartilage.* 2018;9:276-283.
 26. Henrotin Y, Berenbaum F, Chevalier X, Marty M, Richette P, Rannou F. Reduction of the Serum Levels of a Specific Biomarker of Cartilage Degradation (Coll2-1) by Hyaluronic Acid (KARTILAGE(R) CROSS) Compared to Placebo in Painful Knee Osteoarthritis Patients: the EPIKART Study, a Pilot Prospective Comparative Randomized Double Blind Trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18:222.
 27. Henrotin Y, Tits C, Paul J, Gramme P, Helleputte T, Migliore A, Richette P, Chevalier X, Monfort J, Diracoglu D, Bard H, Jerosch J, Baron D, Raghu R, Conrozier T. Retreatment with hyaluronic acid viscosupplementation in knee osteoarthritis: agreement between EUROVISCO Guidelines and current medical practice. *Cartilage.* 2021;13:1696S-1701S.
 28. Huang Y, Liu X, Xu X, Liu J. Intra-articular injections of platelet-rich plasma, hyaluronic acid or corticosteroids for knee osteoarthritis: A prospective randomized controlled study. *Orthopade.* 2019;48:239-247.
 29. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, Gunther K, Hauselmann H, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis P, Lohmander S, Leeb B, Lequesne M, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Serni U, Swoboda B, Verbruggen G, Zimmerman-Gorska I, Dougados M, Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials E. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1145-1155.
 30. Khongwir W, Saha, S., Khonglah, T. . A comparative study of the results of conservative therapy, intra-articular steroid injection therapy and intra-articular hyaluronic acid injection therapy in primary osteoarthritis of knee: a prospective study in Eastern Indian population. . *National Journal of Clinical Orthopaedics* 2018;2:81-86.
 31. Kim MS, Koh IJ, Choi KY, Sung YG, Park DC, Lee HJ, In Y. The Minimal Clinically Important Difference (MCID) for the WOMAC and factors related to achievement of the MCID after medial opening wedge high tibial osteotomy for knee osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2021;49:2406-2415.
 32. Kim S, Kosorok MR, Arbeeve L, Schwartz TA, Callahan LF, Golightly YM, Nelson AE, Allen KD. Precision Medicine-Based Machine Learning Analyses to Explore Optimal Exercise Therapies for Individuals With Knee Osteoarthritis: Random Forest-Informed Tree-Based Learning. *J Rheumatol.* 2023;50:1341-1345.
 33. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, Callahan L, Copenhaver C, Dodge C, Felson D, Gellar K, Harvey WF, Hawker G, Herzig E, Kwoh CK, Nelson AE, Samuels J, Scanzello C, White D, Wise B, Altman RD, DiRenzo D, Fontanarosa J, Giradi G, Ishimori M, Misra D, Shah AA, Shmigel AK, Thoma

- LM, Turgunbaev M, Turner AS, Reston J. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:220–233.
34. Liao CD, Chen HC, Huang MH, Liou TH, Lin CL, Huang SW. Comparative efficacy of intra-articular injection, physical therapy, and combined treatments on pain, function, and sarcopenia indices in knee osteoarthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Mol Sci*. 2023;24.
 35. Lisi C, Perotti C, Scudeller L, Sammarchi L, Dametti F, Musella V, Di Natali G. Treatment of knee osteoarthritis: platelet-derived growth factors vs. hyaluronic acid. A randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2018;32:330–339.
 36. Louis ML, Magalon J, Jouve E, Bornet CE, Mattei JC, Chagnaud C, Rochwarger A, Veran J, Sabatier F. Growth factors levels determine efficacy of platelets rich plasma injection in knee osteoarthritis: a randomized double blind noninferiority trial compared with viscosupplementation. *Arthroscopy*. 2018;34:1530–1540 e1532.
 37. Marinho A, Nunes C, Reis S. Hyaluronic Acid: A Key Ingredient in the Therapy of Inflammation. *Biomolecules*. 2021;11.
 38. Migliore A, Blicharski T, Plebanski R, Zegota Z, Gyula G, Rannou F, Reginster JY. Knee osteoarthritis pain management with an innovative high and low molecular weight hyaluronic acid formulation (HA-HL): a randomized clinical trial. *Rheumatol Ther*. 2021;8:1617–1636.
 39. Monticone M, Frizziero A, Rovere G, Vitadini F, Uliano D, S LAB, Gatto R, Nava C, Leggero V, Masiero S. Hyaluronic acid intra-articular injection and exercise therapy: effects on pain and disability in subjects affected by lower limb joints osteoarthritis. A systematic review by the Italian Society of Physical and Rehabilitation Medicine (SIMFER). *Eur J Phys Rehabil Med*. 2016;52:389–399.
 40. Park YB, Kim JH, Ha CW, Lee DH. Clinical Efficacy of Platelet-Rich Plasma Injection and Its Association With Growth Factors in the Treatment of Mild to Moderate Knee Osteoarthritis: A Randomized Double-Blind Controlled Clinical Trial As Compared With Hyaluronic Acid. *Am J Sports Med*. 2021;49:487–496.
 41. Petterson SC, Plancher KD. Single intra-articular injection of lightly cross-linked hyaluronic acid reduces knee pain in symptomatic knee osteoarthritis: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2019;27:1992–2002.
 42. Porcello A, Hadjab F, Ajouaou M, Philippe V, Martin R, Abdel-Sayed P, Hirt-Burri N, Scaletta C, Raffoul W, Aplegate LA, Allemann E, Jordan O, Laurent A. Ex vivo functional benchmarking of hyaluronan-based osteoarthritis viscosupplement products: comprehensive assessment of rheological, lubricative, adhesive, and stability attributes. *Gels*. 2023;9.
 43. Qiao X, Yan L, Feng Y, Li X, Zhang K, Lv Z, Xu C, Zhao S, Liu F, Yang X, Tian Z. Efficacy and safety of corticosteroids, hyaluronic acid, and PRP and combination therapy for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023;24:926.
 44. Raeissadat SA, Ghazi Hosseini P, Bahrami MH, Salman Roghani R, Fathi M, Gharooee Ahangar A, Darvish M. The comparison effects of intra-articular injection of Platelet Rich Plasma (PRP), Plasma Rich in Growth Factor (PRGF), Hyaluronic Acid (HA), and ozone in knee osteoarthritis: a one year randomized clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22:134.
 45. Raeissadat SA, Rayegani SM, Hassanabadi H, Fathi M, Ghorbani E, Babaee M, Azma K. Knee osteoarthritis injection choices: platelet-rich plasma (PRP) versus hyaluronic acid (a one-year randomized clinical trial). *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2015;8:1–8.
 46. Ranusa M, Ondra M, Rebenda D, Vrbka M, Gallo J, Krupka I. Effects of viscosupplementation on tribological behaviour of articular cartilage. *Lubricants*. 2022;10:361.
 47. Rutjes AW, Juni P, da Costa BR, Trelle S, Nuesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157:180–191.
 48. Safali S, Ertas ES, Ozdemir A, Catakli D. Evaluation of single and multiple hyaluronic acid injections at different concentrations with high molecular weight in the treatment of knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024;25:164.
 49. Sdeek M, Sabry D, El-Sdeek H, Darweash A. Intra-articular injection of Platelet rich plasma versus Hyaluronic acid for moderate knee osteoarthritis. A prospective, double-blind randomized controlled trial on 189 patients with follow-up for three years. *Acta Orthop Belg*. 2021;87:729–734.
 50. Su K, Bai Y, Wang J, Zhang H, Liu H, Ma S. Comparison of hyaluronic acid and PRP intra-articular injection with combined intra-articular and intraosseous PRP injections to treat patients with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2018;37:1341–1350.
 51. Tammachote N, Kanitnate S, Yakumpor T, Panichkul P. Intra-articular, single-shot hylan g-f 20 hyaluronic acid injection compared with corticosteroid in knee osteoarthritis: a double-blind, randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2016;98:885–892.
 52. Taslakian B, Miller LE, Mabud TS, Macaulay W, Samuels J, Attur M, Alaia EF, Kijowski R, Hickey R, Sista AK. Genicular artery embolization for treatment of knee osteoarthritis pain: Systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartil Open*. 2023;5:100342.
 53. van der Weegen W, Wullems JA, Bos E, Noten H, van Drumpt RA. No difference between intra-articular injection of hyaluronic acid and placebo for mild to moderate knee osteoarthritis: a randomized, controlled, double-blind trial. *J Arthroplasty*. 2015;30:754–757.
 54. Wandel S, Juni P, Tendal B, Nuesch E, Villiger PM, Welton NJ, Reichenbach S, Trelle S. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c4675.

-
55. Wang YC, Lee CL, Chen YJ, Tien YC, Lin SY, Chen CH, Chou PP, Huang HT. Comparing the efficacy of intra-articular single platelet-rich plasma(prp) versus novel crosslinked hyaluronic acid for early-stage knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized controlled trial. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58:1028.
56. Webner D, Huang Y, Hummer CD, 3rd. Intraarticular hyaluronic acid preparations for knee osteoarthritis: are some better than others? *Cartilage*. 2021;13:1619S-1636S.
57. Yu W, Xu P, Huang G, Liu L. Clinical therapy of hyaluronic acid combined with platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis. *Exp Ther Med*. 2018;16:2119-2125.