

Risultati a lungo termine del trattamento della gonartrosi mediante infiltrazioni intra-articolari di Hyadrol®

Long-term results of knee osteoarthritis treated by intra-articular injections of Hyadrol®

Maria Chiara Vulpiani¹, Mario Vetrano¹, Donatella Trischitta¹, Flavia Santoboni¹, Sveva Maria Nusca¹, Eleonora Latini¹, Ernesto Ippolito²

¹ Unità di Medicina Fisica e Riabilitativa, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea, Università degli Studi "Sapienza", Roma; ² Università degli Studi "Tor Vergata", Roma

Riassunto

In un precedente lavoro abbiamo descritto i risultati a breve termine di un ciclo di 4 infiltrazioni intra-articolari di acido ialuronico e Adelmidrol (Hyadrol®) in un gruppo di pazienti affetti da gonartrosi grado II-III di Kellgren e Lawrence. I 95 pazienti della precedente casistica che hanno terminato lo studio (61 pazienti trattati presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea dell'Università "Sapienza" di Roma e 34 pazienti trattati presso l'Istituto Chirurgico Ortopedico Traumatologico - ICOT - di Latina) hanno avuto un miglioramento della sintomatologia clinica, al termine del trattamento, in più del 90% dei casi. Quarantasette dei 61 pazienti precedentemente trattati presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea sono stati ricontrollati a distanza di 6 mesi, 1 anno e 2 anni dall'ultima infiltrazione. I risultati clinici, valutati con la scala WOMAC e con il questionario SF-12, non hanno subito variazioni statisticamente significative nel tempo ed il 66% dei pazienti sottoposti al questionario di autovalutazione PGIC ha dichiarato di aver ottenuto un miglioramento a distanza di 2 anni dall'ultima infiltrazione intra-articolare effettuata. Anche l'entità dell'interessamento radiografico, valutata con la classificazione radiografica di Kellgren e Lawrence, restava dopo 2 anni essenzialmente simile a quella iniziale. I fattori che hanno influenzato il mantenimento dei risultati al follow-up sono stati: l'indice di massa corporea (BMI) e la presenza di patologie disendocrino-dismetaboliche.

Parole chiave: gonartrosi, Hyadrol®, acido ialuronico, Adelmidrol, risultati a lungo termine

Summary

We have previously reported the short-term results of 4 weekly intra-articular injections of Hyadrol® – a new medical device containing hyaluronic acid and Adelmidrol – on a group of patients with Kellgren and Lawrence grade II-III osteoarthritis of the knee. The 95 symptomatic patients of the previous cohort who completed the study – 61 patients treated at Sant'Andrea Hospital of the University of Rome "Sapienza" and 34 patients treated at the ICOT Institute of Latina (Italy) – improved their clinical condition after the last intra-articular injection in more than 90% of cases. Forty-seven patients out of the 61 treated at Sant'Andrea hospital were re-evaluated at 6 months, 1 year and 2 years following the last intra-articular injection of Hyadrol®. According to both the WOMAC scale and the SF-12 questionnaire, the clinical results did not undergo statistically significant modifications, and 66% of the patients who underwent the PGIC questionnaire affirmed to have obtained an improvement after the last intra-articular injection at the 2-year follow-up. The radiographic grade of Kellgren and Lawrence was also more or less maintained at follow-up. Both BMI and dysendocrine-dysmetabolic diseases affected the long-term results of treatment.

Key words: knee osteoarthritis, Hyadrol®, hyaluronic acid, Adelmidrol, long-term result

Ricevuto: 27 aprile 2022
Accettato: 14 maggio 2022

Corrispondenza

Ernesto Ippolito

via Vincenzo Tiberio 24, 00191 Roma
E-mail: ernesto.ippolito@uniroma2.it

Come citare questo articolo: Vulpiani MC, Vetrano M, Trischitta D, et al. Risultati a lungo termine del trattamento della gonartrosi mediante infiltrazioni intra-articolari di Hyadrol®. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2022;48:100-106; <https://doi.org/10.32050/0390-0134-389>

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

© Copyright by Pacini Editore Srl



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Introduzione

In un precedente lavoro abbiamo descritto i risultati a breve termine di un ciclo di 4 infiltrazioni intra-articolari di un'associazione di acido ialuronico e Adelmidrol (Hyadrol®) praticate settimanalmente in 95 pazienti affetti da gonartrosi grado II-III di Kellgren and Lawrence. I pazienti sono stati valutati con la scala WOMAC (*Western Ontario and Mc Master University Osteoarthritis Index*), il questionario SF-12 (*12-item-Short-Form Health Survey*) e la scala PGIC (*Patient Global Impression of Change*) che esprime l'impressione soggettiva del paziente sul miglioramento ottenuto al termine del trattamento. La valutazione WOMAC è stata effettuata all'inizio del trattamento (T0), dopo 1 settimana (T1), dopo 2 settimane (T2), dopo 3 settimane (T3) e 1 settimana (T4) e 4 settimane (T5) dopo la quarta e ultima infiltrazione. I tre parametri della scala WOMAC – dolore, rigidità e limitazione funzionale – mostravano un miglioramento graduale e statisticamente significativo fra T0 e T5 analogamente al miglioramento di entrambe le componenti fisica e mentale del questionario SF-12. Inoltre, in base alla scala di autovalutazione PGIC, più del 90% dei pazienti riferiva di aver avuto un sostanziale miglioramento della sintomatologia clinica al termine del trattamento ¹.

Lo scopo del presente lavoro è stato quello di verificare se e in che percentuale gli effetti positivi del trattamento si mantenessero nei pazienti trattati presso la UOS di Medicina Fisica e Riabilitativa dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria dell'Università "Sapienza" di Roma e controllati a distanza di 6 mesi, 1 anno e 2 anni dall'ultima infiltrazione intra-articolare di Hyadrol®.

Materiali e metodi

Dei 61 pazienti affetti da gonartrosi che hanno completato il protocollo di trattamento con infiltrazioni intra-articolari di Hyadrol® presso la UOS di Medicina Fisica e Riabilitativa dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea dell'Università di Roma "Sapienza", 47 hanno accettato di sottoporsi ad ulteriori controlli clinici a maggior distanza di tempo. Cinque pazienti non hanno potuto partecipare ad alcuni controlli perché affetti da Covid 19, 3 pazienti hanno rifiutato di partecipare allo studio, 3 pazienti avevano cambiato telefono e indirizzo e quindi non erano contattabili e 3 pazienti erano stati nel frattempo sottoposti a intervento chirurgico di artroprotesi di ginocchio.

I 47 pazienti considerati erano stati sottoposti nel periodo compreso fra aprile 2018 e aprile 2019 a trattamento infiltrativo intra-articolare settimanale per 4 settimane consecutive con 2 ml di acido ialuronico all'1% e Adelmidrol al 2% mediante siringa precaricata (Hyadrol®, Epitech Group SpA, Saccolongo, Italia).

I pazienti sono stati controllati dopo 1 settimana (T0), 6 mesi (T1), 1 anno (T2) e 2 anni (T3) dalla quarta infiltrazione di Hyadrol® e sono stati sottoposti alle seguenti valutazioni: 1) valutazione anamnestica riguardo all'eventuale presenza di co-morbidità, alla variazione di peso e quindi dell'indice di massa corporea (BMI) e allo svolgimento di attività fisica; 2) valutazione dei sintomi tipici della gonartrosi quali dolore, rigidità articolare e limitazione funzionale mediante il questionario WOMAC ²; 3) valutazione della qualità di vita mediante il questionario SF-12 ³; 4) valutazione dell'impressione complessiva del paziente sul proprio miglioramento clinico mediante la scala PGIC ⁴; 5) valutazione radiografica per verificare se la gonartrosi fosse eventualmente peggiorata rispetto al grado II-III di Kellgren e Lawrence ⁵ presente all'inizio del trattamento.

La persistenza del miglioramento clinico a 6 mesi (T1), 1 anno (T2) e 2 anni (T3) rispetto ad 1 settimana (T0) dopo l'ultima infiltrazione intra-articolare con Hyadrol® è stata valutata mediante il modello statistico *Generalized Linear Mixed Model* (GLMM), considerando il paziente come fattore casuale. Il sesso, l'età, il BMI, la presenza di patologia neoplastica e disendocrino-dismetabolica e lo svolgimento di attività fisiche venivano considerate come covariate mentre l'efficacia del trattamento nel tempo, come effetto principale. L'uso di covariate nel modello garantisce che l'analisi dell'efficacia del trattamento nel tempo avvenga al netto, cioè non sia influenzata dalle covariate stesse. Il livello della significatività statistica è fissato a $p < 0,05$.

Risultati

Dei 47 pazienti, 28 erano femmine e 19 maschi e l'età media era di $67,96 \pm 10,5$ anni. Il loro BMI medio era a T0 $25,8 \pm 3,5$. Un'attività fisica, praticata mediamente 3 volte a settimana per un totale di 150 minuti, era svolta da 29 dei 47 pazienti a T0, da 30 a T1, da 28 a T2 e da 27 a T3. A T1, T2 e T3, 10 pazienti erano affetti da patologie disendocrino-dismetaboliche: 5 da ipotiroidismo, 1 da ipotiroidismo e iperuricemia, 3 da ipercolesterolemia, 1 da diabete mellito e ipercolesterolemia; 3 pazienti erano sopravvissuti a patologie neoplastiche: 1 paziente a carcinoma della tiroide, 1 a melanoma e 1 ad adenocarcinoma del retto. Le radiografie delle ginocchia non mostravano a T3 modificazioni sostanziali della classificazione iniziale di Kellgren e Lawrence.

Secondo la scala di valutazione WOMAC, il valore medio del punteggio relativo al parametro Dolore (WD) non presentava variazioni significative nel tempo ($p = 0,09$) (Fig. 1). La presenza di patologia disendocrino-dismetabolica faceva aumentare significativamente il punteggio relativo al WD di 1,60 punti ($p = 0,05$) (Tab. I). Il valore me-

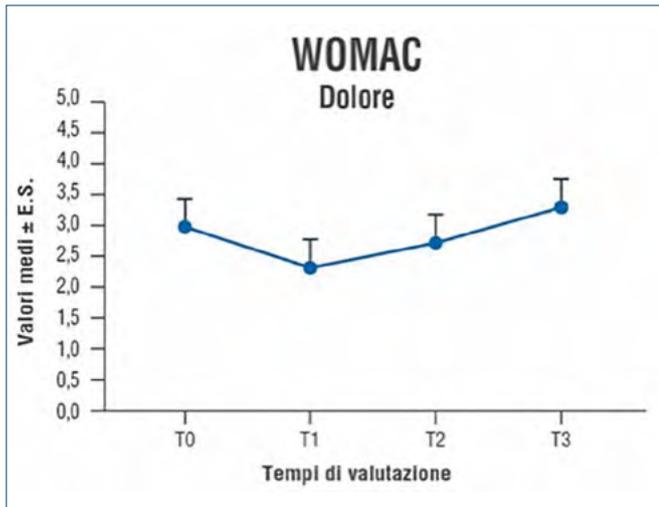


Figura 1. WOMAC Dolore. Variazione del punteggio medio dopo 1 settimana (T0), 6 mesi (T1), 1 anno (T2) e 2 anni (T3) dal termine del trattamento con Hyadrol®. Nel tempo non si sono verificate variazioni statisticamente significative ($p = 0,09$).

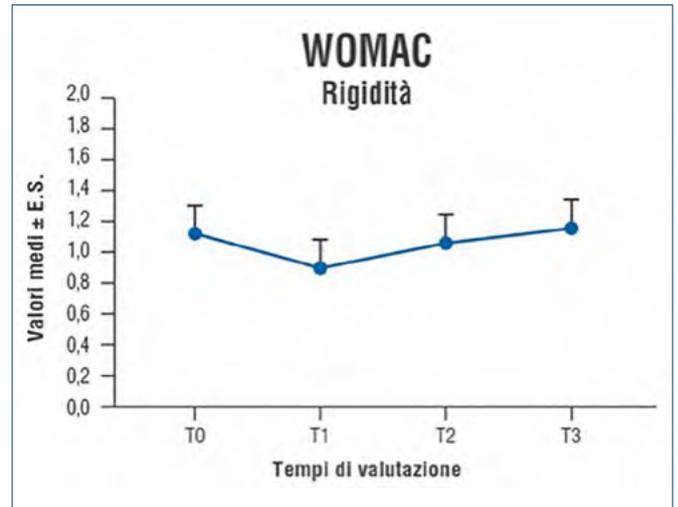


Figura 2. WOMAC Rigidità Articolare. Variazione del punteggio medio dopo 1 settimana (T0), 6 mesi (T1), 1 anno (T2) e 2 anni (T3) dal termine del trattamento con Hyadrol®. Nel tempo non si sono verificate variazioni statisticamente significative ($p = 0,34$).

Tabella I. WOMAC Dolore. Effetto delle covariate sui risultati. In grassetto, la covariata che influisce in modo statisticamente significativo.

Effetto	p
Sesso	0,50
Età	0,90
BMI	0,80
Patologia Neoplastica	0,67
Patologia Disendocrina-Dismetabolica	0,05
Attività Fisica	0,88
Tempo	0,09

Tabella II. WOMAC Rigidità Articolare. Effetto delle covariate sui risultati: nessuna di esse è statisticamente significativa.

Effetto	p
Sesso	0,70
Età	0,98
BMI	0,82
Patologia Neoplastica	0,19
Patologia Disendocrina-Dismetabolica	0,96
Attività Fisica	0,90
Tempo	0,34

dio del punteggio relativo alla Rigidità Articolare (RA) non presentava variazioni significative nel tempo ($p = 0,34$) (Fig. 2, Tab. II). Il valore medio del punteggio relativo alla Limitazione Funzionale (LF) non presentava variazioni significative nel tempo ($p = 0,10$) (Fig. 3). All'aumentare di 1 punto di BMI il punteggio relativo alla LF aumentava significativamente di 0,70 punti ($p = 0,04$) (Tab. III). Il valore medio del punteggio della WOMAC Totale (WT) non presentava variazioni significative nel tempo ($p = 0,10$) (Fig. 4, Tab. IV).

Secondo il questionario SF-12, il valore medio del punteggio relativo alla Componente Fisica (CF) non presentava variazioni significative nel tempo ($p = 0,42$) (Fig. 5). All'aumentare di un punto di BMI, il valore medio del punteggio relativo alla CF si riduceva significativamente

di 0,62 punti ($p = 0,02$) (Tab. V). Il valore medio del punteggio relativo alla Componente Mentale (CM) del questionario SF-12 non presentava variazioni significative nel tempo ($p = 0,11$) (Fig. 6, Tab. VI).

L'impressione soggettiva dei pazienti sui risultati del trattamento valutata mediante la scala PGIC a 6 mesi dall'ultima infiltrazione (T1) è stata quella di un miglioramento nel 91% dei casi e di una condizione invariata nel 9%. Ad un anno dall'ultima infiltrazione (T2), l'impressione è stata quella di un miglioramento nel 77% dei casi, di una condizione invariata nel 14% e di un peggioramento nel 9%. A 2 anni dall'ultima infiltrazione (T3), l'impressione è stata quella di un miglioramento nel 66% dei casi, di una condizione invariata nel 14% e di un peggioramento nel 20% dei casi (Tab. VII).

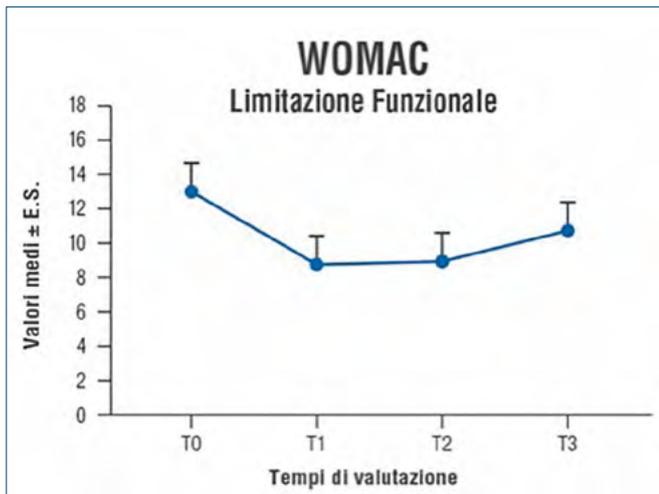


Figura 3. WOMAC Limitazione Funzionale. Variazione del punteggio medio dopo 1 settimana (T0), 6 mesi (T1), 1 anno (T2) e 2 anni (T3) dal termine del trattamento con Hyadrol®. Nel tempo non si sono verificate variazioni statisticamente significative ($p = 0,10$).

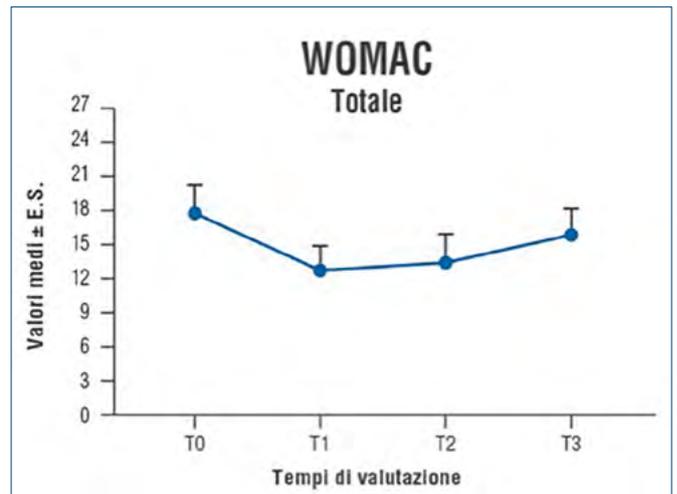


Figura 4. WOMAC Totale. Variazione del punteggio medio dopo 1 settimana (T0), 6 mesi (T1), 1 anno (T2) e 2 anni (T3) dal termine del trattamento con Hyadrol®. Nel tempo non si sono verificate variazioni statisticamente significative ($p = 0,10$).

Tabella III. WOMAC Limitazione Funzionale. Effetto delle covariate sui risultati. In grassetto, la covariata che influisce in modo statisticamente significativo.

Effetto	p
Sesso	0,66
Età	0,25
BMI	0,04
Patologia Neoplastica	0,59
Patologia Disendocrina-Dismetabolica	0,87
Attività Fisica	0,65
Tempo	0,10

Tabella IV. WOMAC Totale. Effetto delle covariate sui risultati: nessuna di esse è statisticamente significativa.

Effetto	p
Sesso	0,77
Età	0,42
BMI	0,08
Patologia Neoplastica	0,63
Patologia Disendocrina-Dismetabolica	0,84
Attività Fisica	0,81
Tempo	0,10

Discussione

Lo Hyadrol® è un dispositivo medico di nuova concezione distribuito in siringhe precaricate contenenti 2 ml di acido ialuronico all'1% e Adelmidrol al 2% ed è prodotto in Italia dalla ditta Epitech Group SpA con sede in Saccolongo, Padova.

L'acido ialuronico del preparato ha un elevato peso molecolare compreso fra $1,3$ e $2,0 \times 10^6$ Dalton e svolge due importanti funzioni a livello articolare. La prima funzione è di carattere metabolico ed è dovuta alla sua elevata affinità per i ricettori CD44 presenti sulla superficie dei sinoviociti e dei condrociti; da questa interazione deriva la stimolazione della sintesi dell'acido ialuronico nel liquido sinoviale e nella matrice extracellulare della cartilagine articolare (viscoinduzio-

ne)⁶. La seconda funzione, come è noto, è di carattere fisico e consiste nella lubrificazione della cartilagine articolare⁶.

L'Adelmidrol invece aumenta i livelli endogeni della palmitoiletanolamide (PEA) che a sua volta esplica un'importante azione anti-neuroinfiammatoria modulando la degranulazione dei mastociti^{7,8} che sono presenti in numero elevato nell'infiltrato infiammatorio della sinovite artrosica⁹. La modulazione della degranulazione mastocitaria evita che una grande quantità dei mediatori chimici della flogosi contenuti nei loro granuli come il *Nerve Growth Factor* (NGF), l'interleuchina-1 beta (IL-1 beta) e il *Tumor Necrosis Factor-alfa* (TNF-alfa) e di enzimi in grado di degradare l'acido ialuronico come ad esempio le triptasi, si riversino nell'articolazione. A nostra conoscenza, quindi, lo Hyadrol® è il primo dispositivo medico a svolgere un'azione antinfiammatoria per mezzo di una componente non cortisonica.

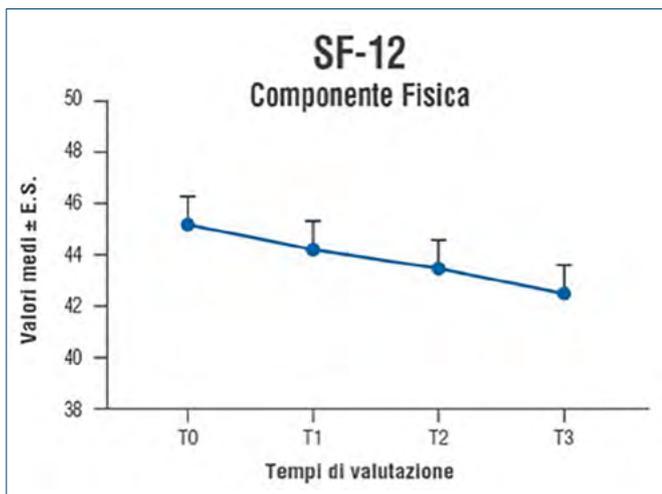


Figura 5. SF-12 Componente Fisica. Variazione del punteggio medio dopo 1 settimana (T0), 6 mesi (T1), 1 anno (T2) e 2 anni (T3) dal termine del trattamento con Hyadrol®. Nel tempo non si sono verificate variazioni statisticamente significative ($p = 0,42$).

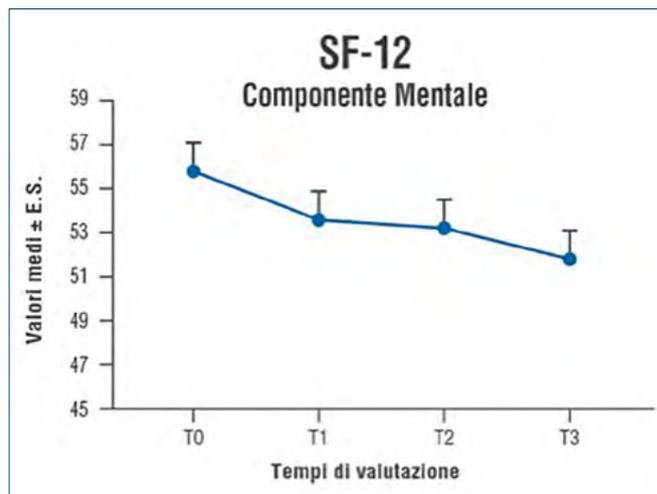


Figura 6. SF-12 Componente Mentale. Variazione del punteggio medio dopo 1 settimana (T0), 6 mesi (T1), 1 anno (T2) e 2 anni (T3) dal termine del trattamento con Hyadrol®. Nel tempo non si sono verificate variazioni statisticamente significative ($p = 0,11$).

Tabella V. SF-12 Componente Fisica. Effetto delle covariate sui risultati. In grassetto, la covariata che influisce in modo statisticamente significativo.

Effetto	p
Sesso	0,19
Età	0,71
BMI	0,02
Patologia Neoplastica	0,59
Patologia Disendocrina-Dismetabolica	0,80
Attività Fisica	0,91
Tempo	0,42

Tabella VI. SF-12 Componente Mentale. Effetto delle covariate sui risultati: nessuna di esse è statisticamente significativa.

Effetto	p
Sesso	0,08
Età	0,28
BMI	0,70
Patologia Neoplastica	0,19
Patologia Disendocrina-Dismetabolica	0,89
Attività Fisica	0,85
Tempo	0,11

Numerosi studi a breve termine hanno mostrato risultati soddisfacenti nel trattamento della gonartrosi con acido ialuronico ad alto peso molecolare o con un'associazione di acido ialuronico e cortisone. La maggior parte di questi studi ha un follow-up che non supera i 3-6 mesi dall'ultima infiltrazione intra-articolare come riportato da una delle più recenti metanalisi sull'argomento¹⁰. Pochissimi, al contrario, sono gli studi con un follow-up ad 1 anno¹¹⁻¹⁷ e la maggior parte di essi mostrano dopo pochi mesi un significativo deterioramento del risultato inizialmente positivo in una elevata percentuale dei casi trattati¹³⁻¹⁷. In altri studi, invece, si è resa necessaria un'ulteriore somministrazione intra-articolare di acido ialuronico o di cortisonici per mantenere una soddisfacente condizione clinica al con-

trollo finale di 1 anno^{11,12,15}. A quanto ci risulta, soltanto Neustadt¹⁸ ha portato a termine uno studio con 2 anni di follow-up in un gruppo di pazienti trattati con 5 infiltrazioni settimanali di Hyalgan®. Tuttavia, i risultati di questo studio – condotto su 76 pazienti e che ha preso in considerazione 92 ginocchia affette da gonartrosi Kellgren e Lawrence grado II, III e IV – sono stati alquanto deludenti. Soltanto il 24% dei casi aveva terminato il follow-up a 2 anni e di essi solo 3 erano senza dolore – misurato mediante scala visuo-analogica (VAS) – mentre 11 avevano un dolore modesto e i rimanenti 8, dolore moderato o grave. Nel nostro studio abbiamo dimostrato come un ciclo di 4 infiltrazioni intra-articolari settimanali di Hyadrol® sia in grado di mantenere risultati clinici soddisfacenti in maniera statisticamente significativa a distanza di 6 mesi, 1 anno e

Tabella VII. PGIC. Impresione complessiva del paziente sul proprio miglioramento clinico dopo 6 mesi (T1), 1 anno (T2) e 2 anni (T3) dal termine del trattamento con Hyadrol®.

	T1	T2	T3
	N (%)	N (%)	N (%)
3. Estremamente migliorato	14 (31)	14 (33)	14 (32)
2. Molto migliorato	21 (47)	15 (35)	12 (27)
1. Minimamente migliorato	6 (13)	4 (9)	3 (7)
0. Invariato	4 (9)	6 (14)	6 (14)
-1. Minimamente peggiorato	0	2 (5)	2 (4)
-2. Molto peggiorato	0	1 (2)	4 (9)
-3. Estremamente peggiorato	0	1 (2)	3 (7)
	45 (100)	43 (100)	44 (100)

N: Numerosità dei pazienti.

2 anni dalla quarta infiltrazione. La media dei risultati clinici, in base alla scala WOMAC e al questionario SF-12, subiva nel tempo variazioni a volte peggiorative, ma in nessun caso tali variazioni erano statisticamente rilevanti se riferite al numero complessivo dei pazienti che hanno portato a termine lo studio. Le covariate che influenzavano i risultati nel tempo in maniera statisticamente significativa erano il BMI e la presenza di comorbidità disendocrino-dismetaboliche. Anche l'autovalutazione dei pazienti corrispondeva per grandi linee ai risultati ottenuti mediante la scala WOMAC e il questionario SF-12. Infatti, in base alla scala PGIC, il 91% dei pazienti asseriva di aver mantenuto un risultato positivo a 6 mesi, il 77% ad 1 anno e il 66% a 2 anni dopo il termine del trattamento infiltrativo.

Difficile è l'interpretazione della superiorità dei risultati a lungo termine ottenuti con Hyadrol® rispetto a quelli di altre preparazioni contenenti acido ialuronico. Certamente un ruolo importante è svolto dall'Adelmidrol, sostanza attiva nella stabilizzazione dei mastociti presenti nell'infiltrato infiammatorio della membrana sinoviale e capace di contrastare la liberazione di mediatori pro-neuroinfiammatori e litici, questi ultimi responsabili della degradazione dell'acido ialuronico endogeno o inoculato nell'articolazione^{8,9}. Non bisogna però trascurare il ruolo svolto dall'acido ialuronico presente in Hyadrol® che, grazie alla sua elevata affinità per i ricettori CD44, stimola la sintesi di acido ialuronico (viscoinduzione), ottimizzando la lubrificazione articolare⁶. Certamente ulteriori studi sperimentali e clinici saranno necessari per chiarire queste ipotesi inerenti alla prolungata azione terapeutica di Hyadrol®.

Bibliografia

- Vulpiani MC, Tucciarone A, Vetrano M, et al. Il trattamento della gonartrosi mediante infiltrazioni intra-articolari con un'associazione di acido ialuronico e Adelmidrol (Hyadrol®). *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2021;47:169-179. <https://doi.org/10.32050/0390-0134-315>
- Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinical important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip and knee. *J Rheumatol* 1988;15:1833-1840.
- Ware JE, Kosinski M, Keller SD. A 12-item short-form health survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996;34:220-233. <https://doi.org/10.1097/00005650-199603000-00003>
- Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville, MD: US Dept of Health Education and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs. 1976.
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-502. <https://doi.org/10.1136/ard.16.4.494>
- Ghosh P, Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:10-37. <https://doi.org/10.1053/sarh.2002.33720>
- Skaper SD, Facci L, Barbierato M, et al. N-Palmitoylethanolamine and neuroinflammation: a novel therapeutic strategy of resolution. *Mol Neurobiol* 2015;52:1034-1042. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9253-8>
- Petrosino S, Puidgemont A, della Valle MF, et al. Adelmidrol increases the endogenous concentration of palmitoylethanolamide in canine keratinocytes and down-regulates an inflammatory reaction in an in vitro model of contact allergic dermatitis. *Vet J* 2016;207:85-91. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.10.060>
- Gigante A, Farinelli L, Manzotti S, et al. Synovial mast cells in Osteoarthritis. *eBook MedDocs* 2018. Osteoarthritis-online edition: <http://meddocsonline.org/>.
- Hummer CD, Angst F, Ngai W. High molecular weight intra-articular hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: a network metanalysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2020;21:702. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03729-w>
- Dougados M, Nguyen M, Listrat V, et al. High molecular weight sodium hyaluronate (hyalectin) in osteoarthritis of the knee: a 1-year placebo-controlled trial. *Osteoarthr Cartil* 1993;1:97-103. [https://doi.org/10.1016/s1063-4584\(05\)80024-x](https://doi.org/10.1016/s1063-4584(05)80024-x)
- Scali JJ. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. A long term study. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1995;15:57-62.
- Kolarz G, Kotz R, Hochmayer I. Long-term benefits and repeated treatment cycles of intra-articular sodium hyaluronate

- (Hyalgan®) in patients with osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum* 2003;32:310-319. <https://doi.org/10.1053/sarh.2002.50013>
- ¹⁴ Birchall D, Ismail AM, Peat G. Clinical outcomes from a physiotherapist-led intra-articular Hyaluronic acid injection clinic. *Musculoskelet Care* 2008;6:135-143. <https://doi.org/10.1002/msc.130>
- ¹⁵ Benazzo F, Perticarini L, Padolino A, et al. A multi-centre, open label, long-term follow-up study to evaluate the benefits of a new viscoelastic hydrogel (Himovis) in the treatment of knee osteoarthritis. *Eur Rev Med Pharma Sci* 2016;20:959-968.
- ¹⁶ Kim YS, Suh DS, Tak H, et al. Comparative matched-pair cohort analysis of the short-term clinical outcomes of mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid treatments through intra-articular injections for knee osteoarthritis. *J Exp Ortop* 2020;7:90. <https://doi.org/10.1186/s40634-020-00310-1>
- ¹⁷ Suppan VKL, Tew MM, Wong BC, et al. One-year follow-up of efficacy and cost of repeated doses versus single larger dose of intra-articular hyaluronic acid for knee osteoarthritis. (Hong Kong) 2020;28:2309499019895029. <https://doi.org/10.11772309499019895029>
- ¹⁸ Neustadt DH. Long-term efficacy and safety of intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan®) in patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:307-311.