

Il trattamento della gonartrosi mediante infiltrazioni intra-articolari con un'associazione di acido ialuronico e Adelmidrol (Hyadrol®)

Knee osteoarthritis treatment by intra-articular injections with a combination of hyaluronic acid and Adelmidrol (Hyadrol®)

Maria Chiara Vulpiani¹, Agostino Tucciarone², Mario Vetrano¹, Donatella Trischitta¹, Flavia Santoboni¹, Sveva Maria Nusca¹, Luca Godente², Eleonora Latini¹, Ernesto Ippolito³

¹ Unità di Medicina Fisica e Riabilitativa, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea, Università degli Studi "La Sapienza", Roma; ² Unità di Ortopedia, Istituto Chirurgico Ortopedico Traumatologico ("ICOT"), Latina; ³ Università degli Studi "Tor Vergata", Roma

Ricevuto: 14 aprile 2021
Accettato: 20 maggio 2021

Corrispondenza Ernesto Ippolito

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

Conflitto di interessi

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

Come citare questo articolo: 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>

© 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>

Riassunto

Una casistica di 102 pazienti affetti da gonartrosi di grado II-III secondo Kellgren e Lawrence è stata trattata con infiltrazioni settimanali di Hyadrol® per un totale di quattro infiltrazioni. Hyadrol® è un dispositivo medico di nuova concezione che contiene l'1% di acido ialuronico ad alto peso molecolare e il 2% di Adelmidrol in siringhe precaricate con 2 ml dell'associazione farmacologica. L'Adelmidrol è la dietanolamide dell'acido azelaico in grado di aumentare i livelli endogeni di palmitoiletanolamide (PEA), che a sua volta esplica un'importante azione antiinfiammatoria modulando la degranolazione mastocitaria. L'altra componente è l'acido ialuronico la cui azione protettiva a lungo termine nell'artrosi del ginocchio è ben nota. Il trattamento con Hyadrol® ha dato risultati più che soddisfacenti mediante una progressiva riduzione del punteggio della scala WOMAC statisticamente significativa nei pazienti arruolati nello studio, sia dopo ciascuna delle quattro settimane di trattamento sia nel controllo a quattro settimane dalla fine. Anche la qualità della vita dei pazienti, valutata mediante il questionario SF-12, ha mostrato un significativo miglioramento dopo il periodo di trattamento. Tuttavia, ulteriori studi saranno necessari sia per confermare i risultati positivi riscontrati nella gonartrosi sia per valutare l'azione dello Hyadrol® in altre frequenti localizzazioni artrosiche come la coxartrosi e la rizoartrosi.

Parole chiave: gonartrosi, Hyadrol, acido ialuronico, Adelmidrol, palmitoiletanolamide (PEA), mastociti, sinovite reattiva

Summary

A cohort of 102 patients with Kellgren and Lawrence grade II-III osteoarthritis of the knee (KOA) were treated by four weekly intra-articular injection of Hyadrol® that is a new medical device containing 1% high molecular weight hyaluronic acid and 2% Adelmidrol in a pre-loaded syringe with 2 ml of the pharmacological association. Adelmidrol is the diethanolamide derivative of the azelaic acid capable of increasing the level of palmitoylethanolamide (PEA) which in turn switches off inflammation modulating mastocyte's degranulation. The other component is hyaluronic acid whose long-term protective action in the osteoarthritis (OA) of the knee is well known. In our patients, Hyadrol® elicited a significant reduction of the WOMAC total score during the four weeks of treatment with a further reduction four weeks after treatment discontinuation. The quality of life of the patients, evaluated by

SF-12 questionnaire, improved as well after treatment. Further studies are needed to confirm our results either in KOA or in other joints frequently affected by OA like the hip and the trapeziometacarpal joint.

Key words: knee osteoarthritis, Hyadrol, hyaluronic acid, Adelmidrol, palmitoylethanolamide (PEA), mastocytes, reactive synovitis

Introduzione

L'artrosi è una malattia degenerativa della cartilagine articolare ad eziologia sconosciuta che provoca apoptosi dei condrociti e degradazione della matrice extracellulare. Pur essendo una malattia degenerativa, ad essa si associa una flogosi della membrana sinoviale con liberazione di citochine fra le quali l'Interleuchina 1 e 6 e il fattore di necrosi tumorale (TNF-alfa) che attivano a loro volta le metalloproteinasi e le esosaminidasi, enzimi che, rilasciati nell'articolazione, da un lato stimolano ulteriormente la degradazione della matrice extracellulare della cartilagine articolare e dall'altro degradano l'acido ialuronico presente nel liquido sinoviale ^{1,2}. Il ginocchio è fra le articolazioni più colpite da questa malattia che, dal punto di vista clinico, decorre con fasi alterne più o meno sintomatiche caratterizzate da dolore, idrartro e rigidità e, nei casi gravi, si conclude con la distruzione completa della cartilagine articolare e conseguente deformità e sub-anchilosi dell'articolazione con grave limitazione della qualità della vita del paziente ^{3,4}.

Diversi trattamenti conservativi sono stati proposti per la gonartrosi di grado lieve e moderato comprendenti norme igieniche e comportamentali e varie forme di terapia fisica e farmacologica ^{1,2}. Fra queste ultime, il trattamento mediante infiltrazioni intra-articolari si è andato sempre più diffondendo negli anni perché consente al farmaco impiegato di raggiungere rapidamente il bersaglio alla concentrazione voluta, riducendone di molto gli eventuali effetti collaterali sistemici. Il primo farmaco infiltrato per via intra-articolare, già nella seconda metà del secolo scorso, è stato il cortisone ⁵, poi l'acido ialuronico ⁶ e, più recentemente, il plasma ricco di piastrine (PRP) ⁷ e le associazioni di acido ialuronico e corticosteroidi ⁸.

Scopo del nostro lavoro è stato quello di testare l'effetto dell'associazione dell'acido ialuronico con l'Adelmidrol, una molecola in grado di esplicitare indirettamente un'azione antiflogistica, grazie alla capacità di aumentare i livelli endogeni della palmitoiletanolamide (PEA), sostanza che agisce a sua volta modulando la degranolazione mastocitaria e il conseguente rilascio di mediatori pro-infiammatori ⁹⁻¹². Questa associazione farmacologica di nuova concezione (Hyadrol[®]) è stata somministrata per via intra-articolare in un gruppo di pazienti affetti da gonartrosi. In questo studio presentiamo i risultati clinici ottenuti con tale associazione farmacologica e ne discutiamo il meccanismo d'azione innovativo.

Materiali e metodi

Il nostro studio è stato condotto dall'aprile 2018 all'aprile 2019 in parte presso l'Unità di Medicina Fisica e Riabilitazione del Policlinico Sant'Andrea - Università degli Studi di Roma "La Sapienza" e in parte presso l'Unità di Ortopedia dell'Istituto Chirurgico Ortopedico Traumatologico ("ICOT") di Latina. Lo studio è stato approvato dai Comitati Etici delle due strutture (rispettivamente prot. n. 7 SA_2018, registro sperimentazioni 4827_2018 e prot. n. 0015918/2018, registro sperimentazioni 190.17), dal Ministero della Salute Italiano (CIV-18-02-023024) e svolto secondo le regole sancite dalla Dichiarazione di Helsinki e dalle linee guida della Buona Pratica Clinica.

Sono stati arruolati 102 pazienti, 60 donne e 42 uomini di età compresa fra i 40 e gli 87 anni con un'età media di $63,2 \pm 10,6$ anni. In 59 pazienti era interessato il ginocchio sinistro e in 43, il destro (in 6 pazienti l'affezione era bilaterale, ma è stato trattato il ginocchio che presentava la sintomatologia clinica più marcata). L'indice di massa corporea (BMI) presentava un valore medio di $26,7 \pm 4,02$ indicativo di normalità o di lieve sovrappeso. Secondo i nostri criteri di inclusione, tutti i pazienti dovevano avere un'età superiore o uguale a 40 anni con diagnosi di artrosi del ginocchio da modesta a moderata secondo i criteri del Collegio Americano di Reumatologia e di grado II e III secondo i criteri di Kellgren e Lawrence ¹³. Inoltre, i pazienti dovevano essere sintomatici da almeno 6 mesi con un livello del dolore secondo la scala *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)* uguale o superiore a 20 e dovevano aver terminato qualsiasi trattamento precedente con farmaci antidolorifici e/o antiinfiammatori da almeno 2 settimane. Infine, tutti i pazienti arruolati dovevano aver dato il loro consenso informato allo studio. Secondo i criteri di esclusione, non potevano essere arruolati pazienti di età inferiore ai 40 anni, pazienti con concomitanti gravi patologie sistemiche di tipo infiammatorio articolare o con gravi co-morbidità progressive. Erano inoltre esclusi i pazienti che avevano praticato terapie con FANS durante le due settimane precedenti l'arruolamento, o terapie con farmaci corticosteroidi nei tre mesi precedenti, o assunzione di condroprotettori nei sei mesi precedenti oppure, nello stesso periodo, artroscopie o viscosupplementazioni intra-articolari. Erano infine esclusi i pazienti con deterioramento cognitivo, con ipersensibilità nota verso i farmaci somministrati o restii a dare il consenso informato.

Tutti i pazienti hanno ricevuto una volta a settimana per 4 settimane 2 ml di acido ialuronico all'1% e Adelmidrol al 2% mediante una infiltrazione intra-articolare con una siringa precaricata. L'associazione farmacologica è stata registrata con la denominazione di Hyadrol® ed è prodotta da Epitech Group SpA, Saccolongo, Italia.

L'acido ialuronico presente nel dispositivo medico Hyadrol® possiede le caratteristiche richieste dalla Farmacopea Europea. Si ottiene per sintesi batterica streptococcica e, come tale, non presenta contaminazioni proteiche che potrebbero indurre reazioni immunitarie¹⁴. Grazie all'elevato peso molecolare (PM compreso tra 1,3 e 2,0 x 10⁶ Dalton) è inoltre in grado di esplicare un effetto fisico-chimico a lungo termine, ampiamente descritto da vari autori^{15,16}.

L'Adelmidrol, altro componente dello Hyadrol®, è dal punto di vista chimico la dietanolamide dell'acido azelaico. Ha dimostrato una notevole capacità riparativa a livello tissutale determinando un significativo aumento dei livelli locali di PEA, che agisce a sua volta modulando la degranolazione dei mastociti presenti in molti infiltrati infiammatori. Tale meccanismo di modulazione dei mastociti, denominato *Autacoid Local Injury Antagonism* (ALIA) è stato scoperto dai laboratori di ricerca di Epitech Group in collaborazione col gruppo di ricerca della Prof.ssa Levi Montalcini⁹⁻¹².

Nel corso dello studio i pazienti sono stati valutati mediante la scala WOMAC^{17,18} appositamente studiata per valutare dal punto di vista clinico i risultati dei farmaci antireumatici nella gonartrosi e nella coxartrosi e con il questionario 12-Item *Short Form Health Survey* (SF-12)¹⁹, per gli aspetti inerenti alla qualità della vita del paziente. A trattamento ultimato è stata anche esaminata l'impressione soggettiva dei singoli pazienti sul cambiamento complessivo della loro situazione clinica mediante la scala *Likert Patient Global Impression of Change* (PGiC)²⁰.

I dati dello studio sono stati valutati mediante il modello statistico *Generalized Linear Mixed Model* (GLMM), con-

siderando il paziente come fattore casuale, il centro di sperimentazione, il sesso, l'età, il peso corporeo (BMI) e l'articolazione del ginocchio (destra o sinistra), come covariate e l'efficacia del trattamento nel tempo come effetto principale. Con lo stesso modello statistico è stata valutata la persistenza del miglioramento tra i due controlli ad una e quattro settimane dalla fine del trattamento. 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 di significatività statistica è stato fissato a $p < 0,05$.

Risultati

Valutazione dei parametri clinici del ginocchio prima, durante e dopo il trattamento secondo la scala di valutazione WOMAC

La valutazione è stata effettuata mediante il modello statistico GLMM sia sui tre gruppi di parametri che costituiscono il questionario – (1) Intensità del dolore: 5 parametri; (2) Rigidità articolare: 2 parametri; (3) Funzionalità articolare: 17 parametri – che globalmente su tutti i 24 parametri che compongono la scala di valutazione. Il rilievo dei parametri è stato effettuato subito prima della prima infiltrazione (T0), dopo una settimana (T1), dopo due settimane (T2), dopo tre settimane (T3), una settimana dopo l'ultima infiltrazione (T4) e dopo un mese dalla fine del trattamento infiltrativo (T5).

I valori medi dei 5 parametri relativi al sintomo dolore, rilevati ai vari tempi di valutazione, sono riportati in Tabella I e Figura 1. Il valore medio del dolore a T0 era $22,5 \pm 0,76$; a T1, $16,8 \pm 0,87$; a T2, $12,2 \pm 0,81$; a T3, $9,4 \pm 0,82$; a T4, $7,0 \pm 0,76$ ed a T5, $5,2 \pm 0,63$. La diminuzione dei valori fra T0 e T4 era statisticamente significativa ($p < 0,0001$) come pure la differenza fra T4 e T5 ($p < 0,0008$).

I valori medi attribuiti ai 2 parametri che prendono in con-

Tabella I. Valori medi ottenuti ai 5 parametri del questionario WOMAC relativi al sintomo dolore ai vari tempi di valutazione.

	Basale* T0	I ^a settimana* T1	II ^a settimana* T2	III ^a settimana* T3	I ^a settimana post-trattamento T4	IV ^a settimana post-trattamento T5
	(102)**	(102)**	(101)**	(98)**	(97)**	(95)**
Valori medi ± E.S.	22,5 ± 0,76	16,8 ± 0,87	12,2 ± 0,81	9,4 ± 0,82	7,0 ± 0,76	5,2 ± 0,63

E.S.: Errore Standard.

* Tempi di trattamento (1 infiltrazione/settimana); ** Numero di pazienti valutati ai vari controlli. 7 pazienti hanno abbandonato lo studio fra i tempi T2 e T5.

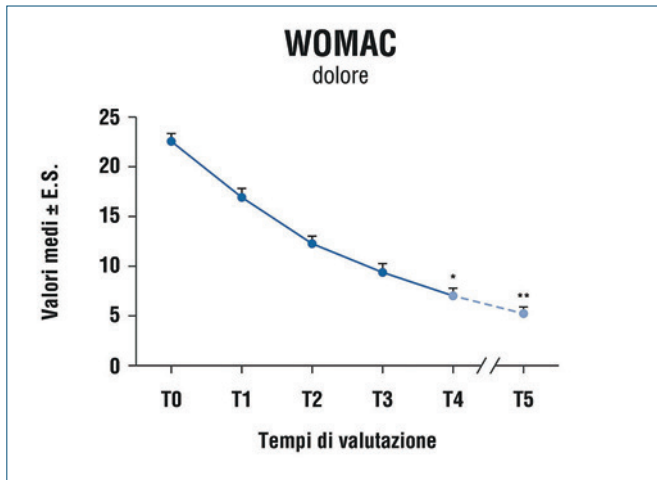


Figura 1. Diminuzione, altamente significativa, del punteggio WOMAC relativo al sintomo dolore durante il periodo di trattamento (T0-T4; *p < 0,0001) e dopo la fine del trattamento (T4-T5; **p < 0,0008).

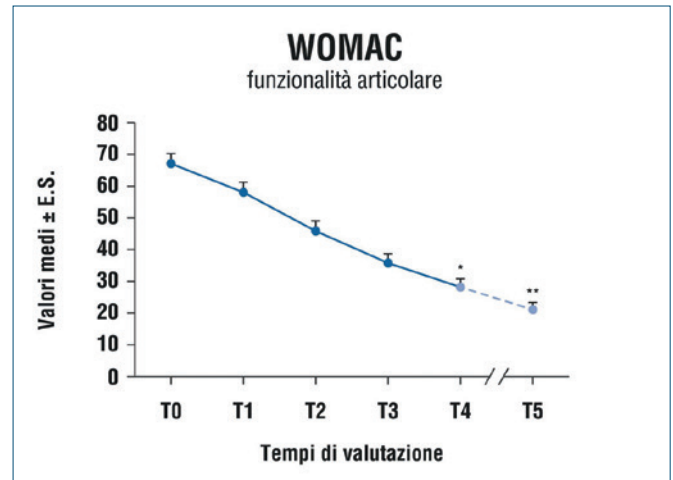


Figura 3. Diminuzione, altamente significativa, del punteggio WOMAC relativo alla difficoltà di eseguire prove di funzionalità articolare durante il periodo di trattamento (T0-T4; *p < 0,0001) e dopo la fine del trattamento (T4-T5; **p < 0,0001).

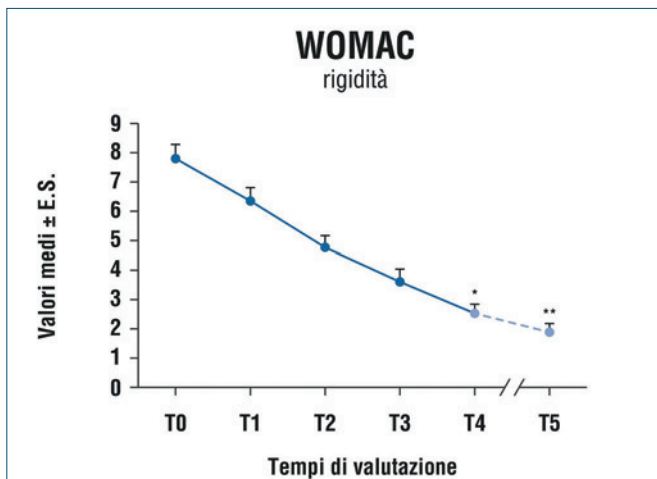


Figura 2. Diminuzione, altamente significativa, del punteggio WOMAC relativo al sintomo rigidità durante il periodo di trattamento (T0-T4; *p < 0,0001) e dopo la fine del trattamento (T4-T5; **p < 0,0028).

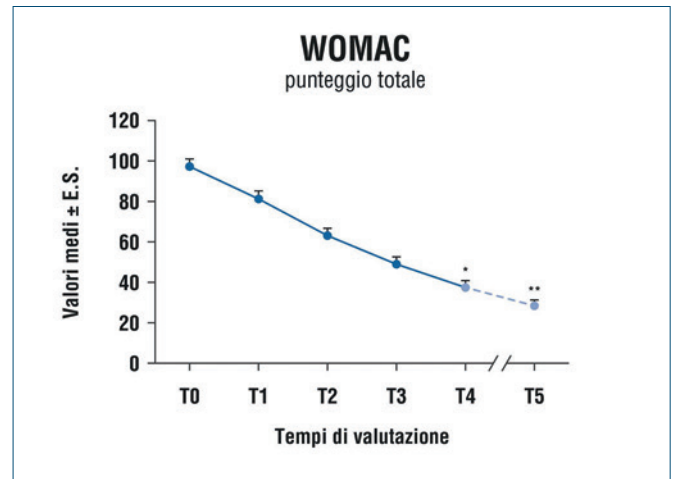


Figura 4. Diminuzione, altamente significativa, del punteggio WOMAC totale relativo alla sintomatologia dei pazienti con artrosi del ginocchio durante il periodo di trattamento (T0-T4; *p < 0,0001) e dopo la fine del trattamento (T4-T5; **p < 0,0001).

siderazione la rigidità del ginocchio sono riportati nella Tabella II e nella Figura 2. A T0, il valore medio era 7,8 ± 0,49; a T1, 6,3 ± 0,48; a T2, 4,7 ± 0,43; a T3, 3,6 ± 0,39; a T4, 2,5 ± 0,33 ed a T5, 1,9 ± 0,29. La differenza fra T0 e T4 era statisticamente significativa (p < 0,0001), come pure la differenza fra T4 e T5 (p < 0,0028).

I valori medi attribuiti ai 17 parametri relativi alla limitazione funzionale del ginocchio sono riportati nella Tabella III e

nella Figura 3. A T0, il valore medio era 67,3 ± 3,24; a T1, 58,4 ± 3,10; a T2, 46,3 ± 2,84; a T3, 36,2 ± 2,83; a T4, 28,1 ± 2,66 ed a T5, 21,4 ± 2,13. La differenza fra T0 e T4 era statisticamente significativa (p < 0,0001), come pure la differenza fra T4 e T5 (p < 0,0001).

I valori medi di tutti e 24 i parametri della scala WOMAC sono riportati nella Tabella IV e nella Figura 4. A T0, il punteggio medio era 97,6 ± 4,11; a T1, 81,5 ± 4,08; a T2, 63,3 ± 3,78;

Tabella II. Valori medi ottenuti ai 2 parametri del questionario WOMAC relativi al sintomo rigidità ai vari tempi di valutazione.

	Basale* T0	I ^a settimana* T1	II ^a settimana* T2	III ^a settimana* T3	I ^a settimana post-trattamento T4	IV ^a settimana post-trattamento T5
	(102)**	(102)**	(101)**	(98)**	(97)**	(95)**
Valori medi ± E.S.	7,8 ± 0,49	6,3 ± 0,48	4,7 ± 0,43	3,6 ± 0,39	2,5 ± 0,33	1,9 ± 0,29

E.S.: Errore Standard.

* Tempi di trattamento (1 infiltrazione/settimana); ** Numero di pazienti valutati ai vari controlli. 7 pazienti hanno abbandonato lo studio fra i tempi T2 e T5.

Tabella III. Valori medi ottenuti ai 17 parametri del questionario WOMAC relativi alla funzionalità articolare ai vari tempi di valutazione.

	Basale* T0	I ^a settimana* T1	II ^a settimana* T2	III ^a settimana* T3	I ^a settimana post-trattamento T4	IV ^a settimana post-trattamento T5
	(102)**	(102)**	(101)**	(98)**	(97)**	(95)**
Valori medi ± E.S.	67,3 ± 3,24	58,4 ± 3,10	46,3 ± 2,84	36,0 ± 2,83	28,1 ± 2,66	21,4 ± 2,13

E.S.: Errore Standard.

* Tempi di trattamento (1 infiltrazione/settimana); ** Numero di pazienti valutati ai vari controlli. 7 pazienti hanno abbandonato lo studio fra i tempi T2 e T5.

Tabella IV. Valori medi ottenuti ai 24 parametri del questionario WOMAC ai vari tempi di valutazione.

	Basale* T0	I ^a settimana* T1	II ^a settimana* T2	III ^a settimana* T3	I ^a settimana post-trattamento T4	IV ^a settimana post-trattamento T5
	(102)**	(102)**	(101)**	(98)**	(97)**	(95)**
Valori medi ± E.S.	97,6 ± 4,11	81,5 ± 4,08	63,3 ± 3,78	49,1 ± 3,77	37,6 ± 3,53	28,5 ± 2,85

E.S.: Errore Standard.

* Tempi di trattamento (1 infiltrazione/settimana); ** Numero di pazienti valutati ai vari controlli. 7 pazienti hanno abbandonato lo studio fra i tempi T2 e T5.

a T3, 49,1 ± 3,77; a T4, 37,6 ± 3,53 ed a T5, 28,5 ± 2,85. La differenza fra T0 e T4 era statisticamente significativa ($p < 0,0001$), come pure la differenza fra T4 e T5 ($p < 0,0001$).

Valutazione della qualità della vita dei pazienti in base al questionario SF-12

I pazienti sono stati valutati per la loro qualità di vita all'inizio del trattamento (T0) e dopo una settimana dall'ultima infiltrazione (T4). La valutazione con il questionario SF-12 si basa su 12 domande che riguardano gli aspetti fisici e mentali del paziente. La qualità di vita migliora quando il punteggio medio attribuito ai due gruppi di parametri aumenta. L'analisi del punteggio medio, effettuata sem-

pre con il modello statistico GLMM, ha evidenziato per la componente fisica un valore medio a T0 di 37,58 ± 0,86 e di 43,10 ± 0,81 a T4 e, per la componente mentale, un valore medio di 47,10 ± 1,21 a T0 e di 54,43 ± 0,76 a T4 (Tabb. V e VI e Figg. 5 e 6). Entrambi gli aumenti erano statisticamente significativi ($p < 0,0001$).

I risultati riguardanti i parametri dolore, rigidità, funzionalità articolare e il punteggio totale della scala WOMAC non erano influenzati dalle covariate quali il centro di sperimentazione, il sesso, l'età, il ginocchio affetto (destra o sinistra), con la sola eccezione del peso corporeo (BMI), relativamente ai parametri dolore, funzionalità articolare e al punteggio WOMAC totale.

Tabella V. Valori medi riguardanti la componente fisica della qualità della vita, ottenuti mediante il questionario SF-12 all'inizio e alla fine del trattamento.

	Basale T0	I ^a settimana post-trattamento T4
	(100)*	(95)*
Valori medi ± E.S.	37,58 ± 0,86	43,10 ± 0,81

E.S.: Errore Standard.
* Numero di pazienti valutati.

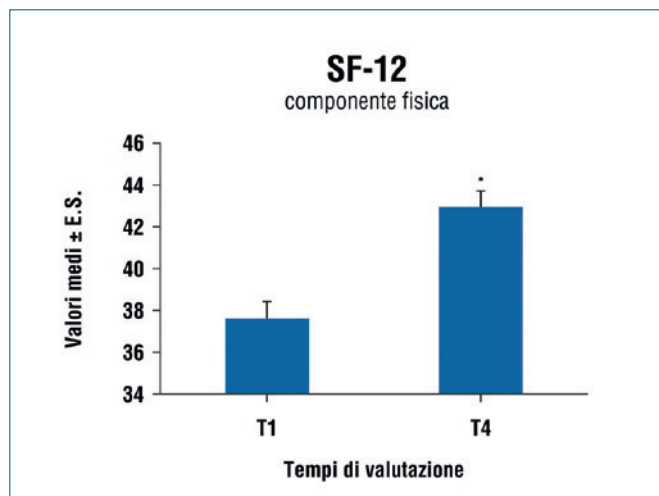


Figura 5. Miglioramento, altamente significativo, della componente fisica della qualità della vita al termine del trattamento (T0-T4; *p < 0,0001).

Valutazione dell'impressione soggettiva dei pazienti sui risultati del trattamento mediante la scala PGIC

La risposta, valutata una settimana dopo l'ultima infiltrazione (T4), è stata di un ottimo risultato in 6 pazienti, buono in 62 e discreto in 21. Sei pazienti non hanno riferito alcun cambiamento della loro condizione clinica mentre 1 paziente ha riferito un lieve peggioramento e 1 un notevole peggioramento (Tab. VII).

Sette pazienti hanno abbandonato lo studio: 3 per patologie traumatiche accidentali non connesse al trattamento, 3 per insorgenza di dolore e/o tumefazione del ginocchio dopo una delle infiltrazioni e 1 paziente non si è presentato all'ultimo controllo clinico senza addurre nessuna motivazione. Dei 95 pazienti che hanno portato a termine lo studio, in 10 si sono avuti episodi diarroici, cefalea, crampi addominali ed eventi traumatici giudicati dagli sperimentatori

Tabella VI. Valori medi riguardanti la componente mentale della qualità della vita, ottenuti mediante il questionario SF-12 all'inizio e alla fine del trattamento.

	Basale T0	I ^a settimana post-trattamento T4
	(100)*	(95)*
Valori medi ± E.S.	47,10 ± 1,21	54,43 ± 0,76

E.S.: Errore Standard.
* Numero di pazienti valutati.

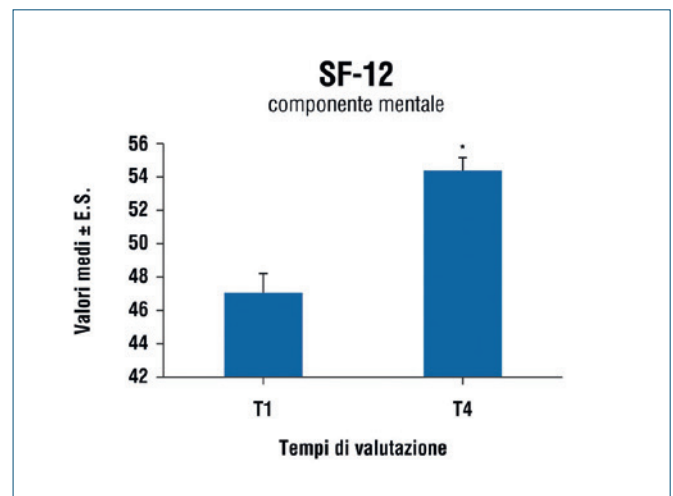


Figura 6. Miglioramento, altamente significativo, della componente mentale della qualità della vita al termine del trattamento (T0-T4; *p < 0,0001).

Tabella VII. Impresione soggettiva dei pazienti sul miglioramento ottenuto in seguito alla terapia, misurato mediante PGIC al termine del trattamento.

	Punteggio	N. pazienti (97)*	%
Estremamente migliorato	3	6	6,2
Molto migliorato	2	62	63,9
Minimamente migliorato	1	21	21,6
Invariato	0	6	6,2
Minimamente peggiorato	-1	1	1,0
Molto peggiorato	-2	1	1,0
Estremamente peggiorato	-3	0	0

*Numero di pazienti valutati.

non connessi al trattamento stesso mentre in 9 pazienti si è verificata una reazione dolorosa locale durante o dopo l'infiltrazione, associata in 2 casi a tumefazione del ginocchio.

Discussione

Il ginocchio è l'articolazione soggetta al carico più frequentemente colpita dall'artrosi, la cui incidenza, a quel livello, è più che raddoppiata fra la prima e la seconda metà del secolo scorso²¹. Tutte le componenti anatomiche dell'articolazione sono colpite dal processo artrosico: la cartilagine articolare, la membrana sinoviale, i menischi, i legamenti, la capsula articolare e l'osso sub-condrale⁴. La classificazione radiografica della gonartrosi secondo Kellgren e Lawrence¹³, comprensiva di 4 gradi di gravità crescente da iniziale (grado I) a grave (grado IV), conserva ancora la sua validità dopo più di mezzo secolo dalla sua pubblicazione. Nel nostro studio abbiamo arruolato pazienti con gonartrosi di grado II e III secondo questa classificazione. La sintomatologia clinica variava e in molti casi, come è noto, non era in rapporto alla gravità radiografica. Dolore, tumefazione, rigidità e limitazione dei movimenti articolari erano comunque le manifestazioni cliniche più frequenti nei pazienti da noi arruolati²².

Il trattamento della gonartrosi, come in tutte le localizzazioni artrosiche, varia in rapporto alla gravità della malattia e alla sintomatologia². Comprende norme di carattere igienico, come il mantenimento di un peso corporeo normale, e comportamentali, soprattutto in rapporto all'attività lavorativa e alle inclinazioni sportive del paziente; la terapia fisica, la terapia medica e, nelle forme più gravi di grado IV, il trattamento chirurgico. Il ginocchio è infatti al secondo posto dopo l'anca per la frequenza degli interventi di artroprotesi²³.

Nell'ambito della terapia medica, il ginocchio è stata la prima articolazione in cui sono state praticate infiltrazioni intra-articolari di farmaci. I primi farmaci ad essere infiltrati con successo, fin dall'inizio della seconda metà del secolo scorso, sono stati i glicocorticoidi⁵. L'efficacia terapeutica dei cortisonici sulle manifestazioni infiammatorie della gonartrosi è stata ampiamente documentata^{24,25}. Tuttavia, gli effetti collaterali negativi, dovuti ad un loro parziale passaggio nel circolo generale si sono manifestati con un rialzo glicemico nei pazienti diabetici²⁶, con un rialzo pressorio nei pazienti ipertesi²⁷ e con un aumento della pressione intra-oculare con effetti negativi nei pazienti affetti da glaucoma²⁸. Sono anche note le reazioni dolorose locali transitorie per fenomeni irritativi causati dai cristalli delle preparazioni cortisoniche crono-dose²⁹ e le potenzialmente gravi artriti settiche per l'abbassamento delle difese immunitarie locali quando la cute non è accuratamente disinfettata³⁰. Infine, il cor-

tisone, se ripetuto frequentemente, esercita un'azione catabolica sulla cartilagine articolare già compromessa dall'artrosi³¹, come è stato ampiamente dimostrato da numerosi studi sperimentali³².

Il secondo posto nella storia del trattamento infiltrativo intra-articolare del ginocchio spetta all'acido ialuronico. Rydell e Balasz⁶, agli inizi degli anni '70, per primi ne hanno riportato l'azione terapeutica positiva dopo infiltrazioni intra-articolari in pazienti affetti da gonartrosi. I buoni risultati allora ottenuti sono stati confermati da metanalisi e revisioni sistematiche della letteratura recentemente pubblicate^{33,34}. L'indicazione al trattamento con acido ialuronico nasce dall'osservazione che sia la concentrazione che il peso molecolare diminuiscono sensibilmente nel liquido sinoviale delle articolazioni artrosiche^{15,16}. L'acido ialuronico, la cui concentrazione nel liquido sinoviale oscilla normalmente fra 1 e 4 mg/ml e il cui peso molecolare varia fra 4 kDa e 8 MDa, svolge due importantissime funzioni a livello articolare. La prima è di carattere fisico mediante la formazione di un film di rivestimento sulle superfici cartilaginee contrapposte lubrificandole e riducendone così l'attrito durante il movimento¹⁶. La seconda è di carattere metabolico: legandosi ai recettori CD44 presenti nei condrociti, stimola la sintesi dei glicosaminoglicani e del collagene di tipo II presenti nella matrice extracellulare della cartilagine articolare³⁵. Non sono state descritte reazioni sistemiche avverse al trattamento infiltrativo intra-articolare con acido ialuronico. Sono invece abbastanza frequenti le reazioni dolorose locali transitorie durante e dopo l'infiltrazione, accompagnate in qualche caso da reazione infiammatoria articolare controllabile con la somministrazione di farmaci antiinfiammatori per via generale^{36,37}.

Sono state realizzate più recentemente delle associazioni di acido ialuronico e cortisonici⁸, ma, per quanto riguarda il triamcinolone presente in queste preparazioni, permangono le stesse considerazioni critiche sugli effetti collaterali negativi sistemici e locali dei corticosteroidi precedentemente descritti.

Il posto più recente nella storia dei preparati per infiltrazione intra-articolare nella gonartrosi spetta al PRP⁷. I granuli piastrinici sono ricchi di fattori di crescita che "in vitro" stimolano l'attività mitotica e sintetica delle cellule connettivali in genere e dei condrociti in particolare³⁸. Tuttavia, la reale efficacia clinica di questo trattamento è molto dibattuta considerando che le preparazioni di PRP impiegate nei vari studi pubblicati sono estremamente eterogenee per quanto riguarda la concentrazione delle piastrine, la tecnica di preparazione del concentrato e il suo volume finale^{39,40}. Una recentissima metanalisi della letteratura ha addirittura evidenziato che le preparazioni di PRP non danno risultati migliori del placebo, confermando invece l'efficacia dell'acido ialuronico⁴¹.

L'associazione farmacologica da noi impiegata in questo studio comprende acido ialuronico ad alto peso molecolare e Adelmidrol, una molecola che, come già detto in precedenza, è stata particolarmente studiata presso i laboratori scientifici di Epitech Group e che esercita una potente azione antiinfiammatoria, andando ad aumentare i livelli endogeni di PEA, importante stabilizzatore della degranulazione mastocitaria⁹⁻¹².

Il mastocita è una cellula immunitaria particolarmente presente nelle membrane sinoviali, in grado di attivarsi molto rapidamente in presenza di eventi infiammatori e di rilasciare mediante degranulazione una grande quantità di triptasi, potente attivatore delle prostaglandine infiammatorie^{42,43}.

Nei pazienti che manifestano un evento infiammatorio articolare, i livelli di PEA nel liquido sinoviale tendono a ridursi drasticamente⁴⁴. Tale riduzione è responsabile dell'iperattivazione mastocitaria, che innesca a sua volta una cascata di eventi infiammatori in grado di alterare la fisiologica funzionalità dell'articolazione⁴⁵.

Il rilascio di mediatori conseguente alla degranulazione mastocitaria agisce inoltre sulla depolimerizzazione dell'acido ialuronico stesso, la cui efficacia risulta quindi diminuita a livello delle strutture articolari infiammate^{46,47}.

Studi istopatologici pubblicati già dalla fine del secolo scorso hanno mostrato la presenza di mastociti nell'infiltrato infiammatorio della membrana sinoviale di pazienti artrosici^{43,48-51}. Nello studio di de Lange-Brokaar et al.⁵⁰ è stato finanche rilevato nella membrana sinoviale un numero di mastociti maggiore nei pazienti artrosici rispetto a quelli con artrite reumatoide e la differenza era statisticamente significativa. Inoltre, dagli stessi Autori è stata osservata una significativa correlazione fra il numero dei mastociti e la gravità della gonartrosi classificata secondo Kellgren e Lawrence¹³, a sottolineare l'importanza dell'infiltrato mastocitario nell'evoluzione clinica dell'artrosi.

Modelli di artrosi sono stati riprodotti nel ginocchio del ratto e del topo^{52,53}. Anche in questi modelli sperimentali è stata riscontrata un'elevata componente mastocitaria nell'infiltrato infiammatorio della membrana sinoviale che però era notevolmente ridotta dal trattamento infiltrativo intra-articolare con acido ialuronico e Adelmidrol assieme ad un miglioramento del quadro istopatologico generale, della degenerazione cartilaginea e del livello plasmatico delle citochine infiammatorie⁵².

Basandoci sugli effetti terapeutici positivi documentati istologicamente nel modello sperimentale di gonartrosi nel ratto⁵², abbiamo intrapreso uno studio clinico su 102 pazienti affetti da gonartrosi primitiva di grado II e III di Kellgren e Lawrence¹³, praticando settimanalmente per 4 settimane consecutive una infiltrazione intra-articolare di un'associazione di acido ialuronico ad alto peso molecola-

re all'1% e di Adelmidrol al 2%, contenuta in una soluzione di 2 ml in siringhe precaricate (Hyadrol®). I risultati ottenuti evidenziano una riduzione statisticamente significativa del punteggio totale della scala WOMAC pari a 60 punti fra la valutazione iniziale e la valutazione effettuata una settimana dopo l'ultima infiltrazione. Il miglioramento medio risultava evidente sin dal controllo effettuato dopo la prima infiltrazione e proseguiva anche dopo un mese dal termine del trattamento, raggiungendo alla fine una riduzione del punteggio pari al 71%. Risultati positivi sono stati ottenuti anche con la somministrazione del questionario SF-12. Inoltre, al termine del periodo di trattamento, più del 90% dei pazienti ha dichiarato di aver avuto un miglioramento in base alla scala di valutazione soggettiva PGIC. Solo 6 pazienti non hanno avvertito alcun beneficio e 2 un peggioramento, uno di tipo lieve e l'altro moderato. Delle covariate considerate, solo il peso corporeo del paziente (BMI) influenzava significativamente il dolore, la funzionalità articolare, e il punteggio totale della scala WOMAC. Pertanto, dopo il trattamento con Hyadrol®, ci si devono aspettare risultati migliori nei pazienti con un BMI normale. Il limite di questo studio è stato quello di non aver avuto un gruppo di controllo.

Non sono mai stati rilevati importanti eventi avversi correlati al trattamento nel corso della sperimentazione clinica. Dei 7 pazienti che hanno abbandonato lo studio, 3 hanno addotto motivazioni accidentali non correlate alle infiltrazioni, 3 hanno avuto una recrudescenza del dolore dopo l'infiltrazione e 1 paziente non si è presentato all'ultimo follow-up senza addurre nessuna motivazione. Nei 95 pazienti che hanno portato a termine lo studio, altri eventi avversi correlati al trattamento sono stati: dolore locale al momento dell'infiltrazione o subito dopo in 7 pazienti e gonfiore del ginocchio dopo l'infiltrazione in 2 pazienti. Riteniamo che il dolore durante l'infiltrazione dipenda dalla tecnica di esecuzione: raccomandiamo pertanto di eseguire l'infiltrazione lentamente dopo aver superato con la punta dell'ago la membrana sinoviale. Reazioni infiammatorie definite "pseudodosetiche" sono state invece descritte dopo infiltrazioni intra-articolari di acido ialuronico, tutte con tendenza alla risoluzione spontanea, ma l'esatto meccanismo patogenetico di queste reazioni non è stato ancora chiarito^{36,37}.

Conclusioni

In conclusione, lo Hyadrol® è il primo dispositivo medico che, grazie alla presenza di Adelmidrol, è in grado di svolgere una rapida azione antiflogistica, già evidente dopo una settimana dalla somministrazione, grazie alla sua capacità di aumentare i livelli di PEA endogena, naturale normalizzatore della funzione mastocitaria. Saranno tuttavia necessari ulteriori studi per confermare l'efficacia dello

Hyadrol® nella gonartrosi e per testarne l'efficacia in altre localizzazioni artrosiche come la coxartrosi e la rizoartrosi, anch'esse molto frequenti.

Bibliografia

- 1 Mora JC, Przkora R, Cruz-Almeida Y. Knee osteoarthritis: pathophysiology and current treatment modalities. *J Pain Res* 2018;11:2189-2196. <https://doi.org/10.2147/JPR.S154002>
- 2 Primorac D, Molnar V, Rod E, et al. Knee osteoarthritis: a review of pathogenesis and state-of-the-art non-operative therapeutic considerations. *Genes (Basel)* 2020;11:854. <https://doi.org/10.3390/genes11080854>
- 3 Perrot S. Osteoarthritis pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015;29:90-97. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2015.04.017>
- 4 Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet* 2019;393:1745-1759. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30417-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30417-9)
- 5 Hollander JL, Brown EM Jr, Jessar RA, et al. Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints; comparative effects and use of hydrocortisone as a local antiarthritic agent. *J Am Med Assoc* 1951;147:1629-1635. <https://doi.org/10.1001/jama.1951.03670340019005>
- 6 Rydell NW, Balasz EA. Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid on the clinical symptoms of osteoarthritis and on granulation tissue formation. *Clin Orthop Relat Res* 1971;80:25-32. <https://doi.org/10.1097/00003086-197110000-00006>
- 7 Kon E, Buda R, Filardo G, et al. Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2009;18:472-479. <https://doi.org/10.1007/s00167-009-0940-8>
- 8 Hangody L, Szody R, Lukasic P, et al. Intraarticular injections 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* 2017;9:276-283. <https://doi.org/10.1177/1947603517703732>
- 9 Levi-Montalcini R, Skaper SD, Dal Toso R, et al. Nerve growth factor: from neurotrophin to neurokinin. *Trends Neurosci* 1996;19:514-520. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(96\)10058-8](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(96)10058-8)
- 10 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>
- 11 Petrosino S, Puigdemont 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.tvj.2015.10.060>
- 12 Ostaro E, Impellizzeri D, Cervigni M, et al. Adelmidrol + sodium hyaluronate in IC/BPS or conditions associated to chronic urothelial inflammation: a translational study. *Pharmacol Res* 2018;134:16-30. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.05.013>
- 13 Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-502. <https://doi.org/10.1136/ard.16.4.494>
- 14 Zakeri A, Rasaei MJ, Pourzardosht N. Enhanced hyaluronic acid production in *Streptococcus zooepidermicus* by over-expressing HasA and molecular weight control with niscin and glucose. *Biotechnol Rep* 2017;16:65-70. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2017.02.007>
- 15 Mazzucco D, Scott R, Spector M. Composition of joint fluid in patients undergoing total knee replacement and revision arthroplasty: correlation with flow properties. *Biomaterials* 2004;25:4433-4445. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2003.11.023>
- 16 Kwiecinski JJ, Dorosz SG, Ludwig TE, et al. The effect of molecular weight on hyaluronan's cartilage boundary lubricating ability-alone and in combination with proteoglycan 4. *Osteoarthr Cart* 2011;19:1356-1362. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.07.019>
- 17 Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip and knee. *J Rheumatol* 1988;15:1833-1840.
- 18 Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith, et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically-important patient-relevant outcomes following total hip or knee arthroplasty in osteoarthritis. *J Orthop Rheumatol* 1988;1:95-108.
- 19 Ware JE Jr, 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>
- 20 Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville, MD: U.S. 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.
- 21 Wallace IJ, Worthington S, Felson DT, et al. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114:9332-9336. <https://doi.org/10.1073/pnas.1703856114>
- 22 Hunter DJ, McDougall JJ, Keefe FJ. The symptoms of OA and the genesis of pain. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:623-643. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2008.05.004>
- 23 Bager CL, Karsdal M, Bihlet A. Incidence of total hip and total knee replacements from the prospective epidemiologic risk factor study: considerations for event driven clinical trial design. *BMC Musculoskel Dis* 2019;20:303. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2680-3>

- 24 da Costa BR, Hari R, Juni P. Intra-articular corticosteroids for osteoarthritis of the knee. *JAMA* 2016;316:2671-2672. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.17565>
- 25 Paik J, Duggan ST, Keam SJ. Triamcinolone acetate extended-release: a review in osteoarthritis pain of the knee. *Drugs* 2019;79:455-462. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01083-3>
- 26 Chondry MN, Malik RA, Charalambous CP. Blood glucose level following intra-articular steroid injections in patients with diabetes: a systematic review. *JBJS Rev* 2016;4:01874474-201603000-00002. <https://doi.org/10.2106/JBJS.RVV.O.00029>
- 27 Younes M, Neffati F, Touzi M, et al. Systemic effects of epidural and intra-articular glucocorticoid injections in diabetic and non-diabetic patients. *Joint Bone Spine* 2007;74:472-476. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2006.10.009>
- 28 Taliaferro K, Crawford A, Jabara J, et al. Intraocular pressure increases after intraarticular knee injections with triamcinolone but not hyaluronic acid. *Clin Orthop Rel Res* 2018;476:1420-1425. <https://doi.org/10.1007/s11999.0000000000000261>
- 29 Berger RG, Yount WJ. Immediate "steroid flare" from intra-articular triamcinolone hexacetonide injection: a case report and review of the literature. *Arthritis Rheum* 1990;33:1284-1286. <https://doi.org/10.1002/art.1780330833>
- 30 Charalambous CP, Tryfonidis M, Sadiq S, et al. Septic arthritis following intra-articular steroid injection of the knee. A survey of current practice regarding antiseptic technique used during intra-articular steroid injection of the knee. *Clin Rheum* 2003;22:386-390. <https://doi.org/10.1007/s10067-003-0757-7>
- 31 Kempel AJ, Roemer FW, Murakami AL, et al. Intra-articular corticosteroid injections in the hip and knee: perhaps not as safe as we thought? *Radiology* 2019;293:656-663. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019190341>
- 32 Bodick N, Williamson T, Strand V, et al. Local effects following single and repeat intra-articular injections of triamcinolone acetate extended-release: results from three nonclinical toxicity studies in dogs. *Rheumatol Ther* 2018;5:475-498. <https://doi.org/10.1007/s40744-018-0125-3>
- 33 Honvo G, Reginster JY, Ramon F, et al. Safety of intra-articular hyaluronic acid injections in osteoarthritis. Outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging* 2019;36:101-127. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00657-w>
- 34 Miller LE, Fredericson M, Altman RD. Hyaluronic acid injections or oral non steroid anti-inflammatory drugs for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Orthop J Sports Med* 2020;8:2325967119897909. <https://doi.org/10.1177/2325967119897909>
- 35 Akmal M, Singh A, Anand A, et al. The effects of hyaluronic acid on articular chondrocytes. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87:1143-1149. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.87B8.15083>
- 36 Aydın M, Ankan M, Toğral G, et al. Viscosupplementation of the knee: three cases of acute pseudoseptic arthritis with painful and irritating complications and a literature review. *Eur J Rheumatol* 2017;4:59-62. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2016.15075>
- 37 Ong KL, Runa M, Xiao Z, et al. Severe acute localized reactions following intra-articular hyaluronic acid injections in knee osteoarthritis. *Cartilage* 2020;1947603520905113. <https://doi.org/10.1177/1947603520905113>
- 38 Pintan GF, de Oliveira AS Jr, Lenza M, et al. Update on biological therapies for knee injuries: osteoarthritis. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2014;7:263-269. <https://doi.org/10.1007/s12178-014-9229-8>
- 39 Sheth U, Simunovic N, Klein G, et al. Efficacy of autologous platelet-rich plasma use for orthopaedic indications. A meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94:298-307. <https://doi.org/10.2106/JBJS.K.00154>
- 40 O'Connell B, Wragg NM, Wilson SL. The use of PRP injections in the management of knee osteoarthritis. *Cell Tissue Res* 2019;376:143-52. <https://doi.org/10.1007/s00441-019-02996-x>
- 41 Han SB, Seo IW, Shin YS. Intra-articular injections of hyaluronic acid or steroids associated with better outcomes than platelet-rich plasma, adipose mesenchymal stromal cells, or placebo in knee osteoarthritis: a network meta-analysis. *Arthroscopy* 2021;37:292-306. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2020.03.041>
- 42 Eklund KK. Mast cells in the pathogenesis of rheumatic diseases and as potential targets for anti-rheumatic therapy. *Immunol Rev* 2007;217:38-52. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2007.00504.x>
- 43 Buckley MG, Walters C, Wong WM, et al. Mast cell activation in arthritis: detection of alpha- and beta-tryptase, histamine and eosinophilic cationic protein in synovial fluid. *Clin Sci (Lond)* 1997;93:363-370. <https://doi.org/10.1042/cs0930363>
- 44 Richardson D, Pearson RG, Kurian N, et al. Characterisation of the cannabinoid receptor system in synovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R43. <https://doi.org/10.1186/ar2401>
- 45 Nigrovic PA, Binstadt BA, Monach PA, et al. Mast cells contribute to initiation of autoantibody-mediated arthritis via IL-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:2325-2230. <https://doi.org/10.1073/pnas.0610852103>
- 46 Nigrovic PA, Lee DM. Mast cells in inflammatory arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;7:1-11. <https://doi.org/10.1186/ar1446>
- 47 Nigrovic PA, Lee DM. Synovial mast cells: role in acute and chronic arthritis. *Immunol Rev* 2007;217:19-37. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2007.00506.x>
- 48 Buckley MG, Callaghan PJ, Walls AF. Mast cell subpopulation in the synovial tissue of patients with osteoarthritis: selective increase in numbers of tryptase-positive, chymase-negative mast cells. *J Pathol* 1998;186:67-74. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199809\)186:1<67::AID-PATH132>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199809)186:1<67::AID-PATH132>3.0.CO;2-D)

- ⁴⁹ Lee H, Kashiwakura J, Matsuda A, et al. Activation of human synovial mast cells from rheumatoid arthritis or osteo-arthritis patients in response to aggregated IgG through Fc γ receptor I and Fc γ receptor II. *Arthritis Rheum* 2013;65:109-119. <https://doi.org/10.1002/art.37741>
- ⁵⁰ de Lange-Brokaar BJ, Klappenburg M, Andersen SN, et al. Characterization of synovial mast cells in knee osteoarthritis: association with clinical parameters. *Osteoarthritis Cartilage* 2016;24:664-671. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.11.011>
- ⁵¹ Wang Q, Lepus CM, Raghu H, et al. IgE-mediated mast cells activation promotes inflammation and cartilage destruction in osteoarthritis. *Elife* 2019;8:e39905. <https://doi.org/10.7554/eLife.39905>
- ⁵² Di Paola R, Fusco R, Impellizzeri D, et al. Adelmidrol, in combination with hyaluronic acid, displays increased anti-inflammatory and analgesic effects against monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats. *Arthritis Res Ther* 2016;18:291. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1189-5>
- ⁵³ Sousa-Valente J, Calvo L, Vacca V, et al. Role of TrkA signaling and mast cells in the initiation of osteoarthritis pain in the monoiodoacetate model. *Osteoarthritis Cartilage* 2018;26:84-94. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.08.006>