

La viscosupplementazione nel trattamento dell'artropatia emofilica

Viscosupplementation in hemophilic arthropathy

M. Innocenti
R. Civinini
M. Villano
M. Tani
S. Linari¹
M. Morfini¹

RIASSUNTO

Background. L'artropatia emofilica, quale conseguenza diretta degli emartri, si caratterizza per una precoce distruzione articolare; sebbene nelle forme avanzate si renda spesso necessaria la sostituzione protesica, nelle forme iniziali è opportuno un approccio terapeutico non chirurgico in grado di ritardare la progressione della malattia.

Obiettivi. Al tal fine abbiamo valutato i risultati clinici di un gruppo di pazienti con artropatia emofilica trattati con infiltrazioni endoarticolari di acido ialuronico.

Metodi. Sono stati controllati 30 pazienti per un totale di 42 articolazioni trattati mediante infiltrazione endoarticolare di acido ialuronico. In 8 articolazioni l'infiltrazione è stata eseguita al gomito, in 16 articolazioni al ginocchio ed in 18 articolazioni alla caviglia. Ogni paziente ha ricevuto una infiltrazione mensile per 4 mesi consecutivi.

Risultati. Per tutte e tre le articolazioni abbiamo rilevato una diminuzione della sintomatologia dolorosa statisticamente significativa, altrettanto il punteggio medio dell'SF 36 ha avuto incremento significativo in tutti e tre i distretti. Per quanto riguarda l'arco di movimento, in tutti i casi vi era stato un trend di miglioramento.

Conclusioni. L'infiltrazione di acido ialuronico nelle fasi iniziali dell'artropatia emofilica può agire come una terapia sintomatica e rallentare la progressione dell'artropatia.

Parole chiave: artropatia emofilica, viscosupplementazione, acido ialuronico

SUMMARY

Objective. The most common clinical manifestation of hemophilia is arthropathy secondary to recurrent hemarthroses and chronic synovitis. Conservative treatment, should be tried before synovectomy or total joint arthroplasty and the purpose of this study was to analyze the effect of viscosupplementation, which is a therapeutic modality based on the injections of an elastoviscous hyaluronan solution.

Methods. 30 patients (42 joints) with haemophilic arthropathy of the knee received hyaluronic acid by intra-articular injection once a months, for 4 months. There were 8 elbows, 16 knees and 18 ankles.

Results. After the HA injections, a significant analgesic effect, and a significant functional improvement was seen for all the three joints, we also recorded a trends towards a better range of motion.

Conclusions. Results suggest that intra-articular injections of sodium hyaluronate in

Il Clinica Ortopedica, Università di Firenze

¹ Agenzia per l'emofilia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Careggi", Firenze

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Massimo Innocenti
Il Clinica Ortopedica, Università di Firenze, CTO, largo P. Palagi 1, 50139 Firenze, Italy.
Tel. +39 055 4376841.
E-mail: m.innocenti@med.unifi.it

Ricevuto il 17 luglio 2006

Accettato il 11 ottobre 2006

patients who have haemophilic arthropathy, can provide sustained relief of pain, and improve in joint function.

Key words: hemophilic arthropathy, viscosupplementation, hyaluronic acid

INTRODUZIONE

L'artropatia emofilica rappresenta la conseguenza diretta degli ematriti recidivanti che caratterizzano la storia naturale della malattia ed interessa in maniera prevalente le articolazioni maggiori degli arti: caviglia, ginocchio, gomito, anca e spalla ¹.

Nonostante la terapia sostitutiva sia in grado di ridurre la frequenza e l'entità dei sanguinamenti, il danno articolare rimane comunque la complicanza più frequente del paziente emofilico ².

Negli stadi più avanzati, caratterizzati da grave distruzione della cartilagine articolare con osteofitosi, iperplasia sinoviale e fibrosi, aderenze articolari fino all'anchilosi, il trattamento diventa necessariamente chirurgico e spesso richiede la sostituzione protesica dell'articolazione ³.

Tuttavia, sia nelle forme iniziali, sia nei pazienti non candidati ad un intervento chirurgico, vi è la necessità di un

approccio terapeutico in grado di rallentare la progressione dell'artropatia e comunque di alleviare i sintomi ⁴.

In questo senso da tempo sono state proposte con successo le sinoviortesi con Radiocolloidi ^{5,6}, con Rifampicina ^{7,8}, con Penicillamina ⁹, nonché le infiltrazioni con corticosteroidi a scopo sintomatico.

Più di recente, in analogia con gli ottimi risultati ottenuti nel trattamento dell'artrosi, è stata proposta una nuova modalità terapeutica basata sull'infiltrazione endoarticolare di acido ialuronico (AI) ad alto peso molecolare.

Definita viscosupplementazione, a sottolineare le proprietà visco-elastiche e di lubrificazione dell'acido ialuronico, l'applicazione all'artropatia emofilica ha avuto ottimi risultati clinici, anche se, a nostra conoscenza, in solo due casistiche pubblicate in letteratura ^{10,11}.

Scopo di questo lavoro è stato quello di riportare i risultati clinici di un gruppo di pazienti con artropatia emofilica trattati con infiltrazioni endoarticolari di acido ialuronico ad alto peso molecolare.

MATERIALE E METODI

Oggetto di questo studio prospettico sono stati 30 pazienti per un totale di 42 articolazioni con artropatia emofili-

Tab. I. Caratteristiche demografiche e cliniche.

Parametri	Gomito		Ginocchia		Caviglia	
	Media	D.S.	Media	D.S.	Media	D.S.
PAZIENTI	5		12		13	
Età	37	± 10,4	33	± 7,3	32	± 11,6
BMI	26,74	± 2,507	25,69	± 1,794	25,34	± 2,480
TIPO EMOFILIA						
A	4		12		12	
B	0		0		1	
V.W.	1		0		0	
GRADO						
Lieve	0		1		0	
Moderata	1		2		1	
Grave	4		9		12	
ARTICOLAZIONI						
Sx	5		6		7	
Dx	3		10		11	
RX SCORE	6	± 2,07	6,06	± 2,11	5	± 1,50

Per ogni gruppo sono rappresentati il numero dei pazienti, l'età media, l'indice di massa corporea, il tipo e il grado di emofilia, il numero di articolazioni trattate, il numero totale delle infiltrazioni effettuate e la situazione radiografica media all'inizio del protocollo.

ca trattati mediante infiltrazione endoarticolare di acido ialuronico ad alto peso molecolare.

In 5 pazienti, per un totale di 8 articolazioni, l'infiltrazione è stata eseguita al gomito, in 12 casi in 16 articolazioni al ginocchio ed in 13 pazienti in 18 articolazioni alla caviglia.

In Tabella I sono riportate le caratteristiche demografiche e cliniche dei gruppi studiati distinti per articolazione. Per ogni gruppo sono indicati il numero dei pazienti, l'età media, l'indice di massa corporea, il tipo e il grado di emofilia, il numero di articolazioni trattate, il numero totale delle infiltrazioni effettuate e il quadro radiografico all'inizio del protocollo.

Ogni paziente ha ricevuto una infiltrazione mensile per 4 mesi consecutivi, in tutti i casi è stato utilizzato uno ialuronato di sodio con peso molecolare di 1900-3000 kDa (Orthovisc).

Il protocollo di studio prevedeva una valutazione muscolo-scheletrica prima dell'inizio del ciclo di infiltrazioni e altre due valutazioni di controllo rispettivamente a 6 e 12 mesi di distanza.

Dal punto di vista clinico sono stati valutati i seguenti parametri principali:

1. il dolore;
2. la funzionalità articolare e muscoloscheletrica;
3. la valutazione dello stato di salute e della qualità della vita;
4. il fabbisogno mensile medio di emoderivati.

Dolore

Il dolore è stato valutato utilizzando la Scala Analogico Visiva (VAS) sia in situazione di riposo che di movimento. La VAS rappresenta un sistema di autovalutazione che permette di esprimere, su una scala che va da 0 a 100, il livello di dolore riferibile all'articolazione *target*. In particolare si chiede al paziente di valutare soggettivamente il dolore sia durante le attività in cui l'articolazione non è sottocarico sia in quelle in cui è sottocarico.

Funzionalità articolare e muscoloscheletrica

Le funzionalità articolare e muscoloscheletrica sono state valutate mediante lo score della *World Federation of Hemophilia* (WFH Score)¹² che esprime su un punteggio che va da 0 a 20 la funzionalità globale del paziente. Il valore 0 corrisponde alla funzionalità fisiologica.

Il WFH Score permette di valutare il dolore, gli ematridi, le emorragie, l'ipotrofia, le deviazioni assiali dei capi articolari, lo scroscio articolare, il *Range of Motion*

(ROM), la presenza di contratture, l'instabilità articolare. Va precisato che questo sistema di valutazione viene solitamente utilizzato per lo studio dell'anca, del ginocchio e della caviglia, pertanto è stato modificato e adattato per la valutazione del gomito. Inoltre, allo scopo di permettere un'immediata lettura della funzionalità articolare abbiamo espresso il ROM in gradi e l'ipotrofia in centimetri attraverso il metodo di misurazione adottato dall'*American Academy of Orthopaedic Surgeon* (AAOS).

Valutazione dello stato di salute e della qualità della vita

Lo stato di salute e la qualità della vita sono state valutate mediante il questionario "*Short Form 36 Health Status Survey*" (SF-36). Il SF-36 comprende delle scale a più items per misurare le seguenti dimensioni:

- limitazioni funzionali;
- limitazioni del lavoro causa salute;
- dolore fisico;
- limitazioni attività sociali;
- salute mentale generale;
- limitazioni lavoro causa problemi emotivi;
- vitalità, energia o fatica;
- percezione della salute generale;
- salute in confronto ad un anno fa.

La valutazione del punteggio finale avviene secondo il metodo proposto dal *Rand Group* che, per ogni dimensione, riconduce le risposte ad un punteggio che va da 0 a 100. I punteggi per ogni dimensione vengono sommati e trasformati in un punteggio finale anch'esso esprimibile su una scala da 0 a 100, con 100 che rappresenta la condizione migliore.

Fabbisogno mensile medio di emoderivati

Il fabbisogno mensile medio di emoderivato permette di valutare l'incidenza e la gravità degli episodi emorragici. Durante la prima valutazione è stato chiesto al paziente di riferire il fabbisogno medio mensile di emoderivato utilizzato negli ultimi 12 mesi.

Per la valutazione radiografica è stato utilizzato il *Petterson Score*¹³ adottato ufficialmente dalla *World Federation of Hemophilia*. Tale sistema permette di classificare la gravità dell'artropatia emofilia secondo punteggio che va da 0 a 13, in cui lo 0 è indice di migliore stato articolare.

Metodo statistico

I dati raccolti sono stati elaborati con lo scopo di valuta-

re l'efficacia del farmaco durante i 12 mesi di studio. Per ogni dato sono state calcolate le medie, la deviazioni standard e l'intervallo di confidenza. Le differenze fra le medie sono state valutate mediante il test T-Student considerando un valore di significatività statistica con $p < 0,05$. Inoltre, valori statisticamente significativi, sono stati confrontati sia con la gravità radiografica sia con la funzionalità WFH globale per indagare un'eventuale correlazione. A tale scopo è stato utilizzato l'indice di correlazione di Bravais-Pearson.

RISULTATI

In nessun caso abbiamo registrato reazioni avverse legate all'infiltrazione dell'acido ialuronico, tutti i pazienti hanno terminato il ciclo terapeutico e sono stati valutati clinicamente dopo 6 mesi (T6) e dopo 12 mesi (T12) dalla prima infiltrazione.

Dei relativi risultati sono state calcolate le medie, la deviazione standard, l'intervallo di confidenza e le correlazioni sia con la gravità radiografica sia con la funzionalità WFH globale.

Nella Tabella II sono riassunti i risultati relativi alla sintomatologia dolorosa (VAS) e della qualità della vita (SF-36).

Per tutte e tre le articolazioni abbiamo rilevato una diminuzione della sintomatologia dolorosa statisticamente significativa sia a riposo che al movimento; altrettanto il punteggio medio dell'SF-36 ha avuto incremento significativo in tutti e tre i distretti. Tali dati già evidenti a 6 mesi si mantenevano anche nel controllo a 12 mesi.

Circa la valutazione della funzionalità articolare (Tab. III) vediamo che anche in questo caso vi era stato un miglioramento significativo in tutte le articolazioni trattate.

Per quanto riguarda l'arco di movimento, in tutti i casi vi era stato un trend di miglioramento anche se il dato raggiungeva la significatività solo per la caviglia.

Tab. II. Stato di salute e qualità della vita e dolore.

		Gomito			Ginocchia			Caviglia		
		Baseline	T6	T12	Baseline	T6	T12	Baseline	T6	T12
SF-36 (0-100)	Medie	58,11	77,85	74,66	53,37	73,74	71,15	53,54	75,43	73,77
	Dev. Stand. ±	4,20	2,96	2,85	3,87	3,39	3,92	4,92	2,67	2,43
	Interv. confid.	54,60	75,38	72,28	51,31	71,94	69,06	51,09	74,11	72,56
		61,62	80,32	77,05	55,43	75,55	73,24	55,99	76,76	74,98
	RX-risult.	–	0,18	0,35	–	0,17	0,06	–	0,02	0,11
	WFH-risult.	–	0,35	0,43	–	-0,59	-0,63	–	-0,04	-0,27
VAS riposo (0-100)	Medie	27,50	10,00	11,88	28,13	10,63	11,25	28,33	11,39	14,72
	Dev. Stand. ±	8,86	2,67	2,59	10,73	7,47	9,92	11,18	7,78	10,34
	Interv. confid.	20,09	7,77	9,71	22,41	6,64	5,96	22,77	7,52	9,58
		34,91	12,23	14,04	33,84	14,61	16,54	33,89	15,26	19,86
	RX-risult.	–	-0,04	-0,12	–	0,27	-0,02	–	-0,04	0,00
	WFH-risult.	–	0,72	0,67	–	0,67	0,37	–	-0,51	-0,26
VAS movim. (0-100)	Medie	36,25	14,38	15,00	51,25	27,50	27,81	52,22	25,00	26,11
	Dev. Stand. ±	7,44	4,17	3,78	16,91	12,99	14,68	9,16	7,64	12,08
	Interv. confid.	30,03	10,89	11,84	42,24	20,58	19,99	47,67	21,20	20,10
		42,47	17,86	18,16	60,26	34,42	35,63	56,78	28,80	32,12
	RX-risult.	–	-0,78	-0,75	–	-0,10	-0,08	–	0,31	0,09
	WFH-risult.	–	-0,31	-0,39	–	-0,03	-0,11	–	-0,11	-0,10

Baseline: valutazione iniziale; T6: valutazione dopo 6 mesi; T12: valutazione dopo 12 mesi. Medie: valore medio; Dev. Stand. ±: deviazione standard; Interv. confid.: intervallo di confidenza; RX-risult.: correlazione tra il risultato e la gravità radiografica. WFH-risult.: correlazione tra il risultato e la WFH Score globale. Nel SF-36 l'aumento del valore medio è indice miglioramento. Nella VAS la riduzione del valore medio è indice di miglioramento. I valori in neretto hanno significatività statistica $p < 0,05$ T-student.

Tab. III. Funzionalità.

		Gomiti			Ginocchia			Caviglie		
		Baseline	T6	T12	Baseline	T6	T12	Baseline	T6	T12
WFH score globale (0-20)	Medie	4,25	2,63	2,63	6,00	4,56	4,69	6,72	4,61	5,00
	Dev. Stand. ±	0,71	0,52	0,52	1,80	2,09	2,14	1,76	1,86	2,00
	Interv. confid.	3,66	2,19	2,19	5,04	3,45	3,55	5,85	3,69	4,01
		4,84	3,06	3,06	6,96	5,68	5,83	7,60	5,54	5,99
	RX-risult.	–	0,13	0,65	–	0,02	0,11	–	-0,35	-0,27
	WFH-risult.	–	0,68	0,75	–	-0,07	-0,07	–	0,13	0,16
ROM totale (in gradi)	Medie	121,25	125,63	124,38	122,19	123,44	123,13	40,00	50,00	49,72
	Dev. Stand. ±	6,41	4,96	5,63	12,74	11,82	11,97	6,67	6,45	6,76
	Interv. confid.	116	121	120	115	117	117	37	47	46
		127	130	129	129	130	130	43	53	53
	RX-risult.	–	0,45	0,42	–	-0,07	-0,01	–	-0,28	-0,24
	WFH-risult.	–	0,61	0,58	–	0,06	0,27	–	-0,09	-0,09
Ipotrofia (in cm)	Medie	2,63	2,69	2,69	2,78	2,66	2,66	1,60	1,49	1,49
	Dev. Stand. ±	0,69	0,62	0,59	0,87	0,98	0,98	0,98	0,96	0,96
	Interv. confid.	2,04	2,17	2,19	2,32	2,13	2,13	1,11	1,01	1,01
		3,21	3,21	3,18	3,24	3,18	3,18	2,08	1,96	1,96
	RX-risult.	–	0,00	0,51	–	0,26	0,26	–	-0,30	-0,30
	WFH-risult.	–	0,17	0,04	–	-0,25	-0,25	–	0,32	0,32

Baseline: valutazione iniziale; T6: valutazione dopo 6 mesi; T12: valutazione dopo 12 mesi. Medie: valore medio; Dev. Stand. ±: deviazione standard; Interv. confid.: intervallo di confidenza. RX-risult.: correlazione tra il risultato e la gravità radiografica. WFH-risult.: correlazione tra il risultato e la WFH Score globale. Nel WFH Score la riduzione del valore medio è indice di miglioramento. Nel ROM l'aumento del valore medio è indice di miglioramento. I valori in neretto hanno significatività statistica $p < 0,05$ T-student.

Infine abbiamo rilevato un miglioramento relativo al fabbisogno medio di emoderivati che è passato da una media di 6.350 unità per mese prima del trattamento ad una media mesi di 4.350 unità/mese dopo il trattamento.

DISCUSSIONE

Il termine visco-supplementazione fu introdotto per fare riferimento ad una modalità terapeutica che prevedeva la supplementazione del liquido sinoviale, carente nelle articolazioni artrosiche, con una soluzione di ialuronati di sodio¹⁴.

Il termine stesso faceva un riferimento esplicito alle prevalenti proprietà biomeccaniche dell'acido ialuronico capace di ripristinare le proprietà visco-elastiche e lubrificanti del liquido sinoviale e con queste premesse fu introdotto nella terapia non chirurgica dell'artrosi del ginocchio.

Quando impiegato clinicamente nel trattamento della gonartrosi in numerosi studi controllati è stata dimostrata l'efficacia terapeutica dello ialuronato di sodio nel diminuire la sintomatologia dolorosa¹⁵⁻¹⁸ anche se rimane aperta la discussione sulla reale durata degli effetti e sull'insorgenza spesso ritardata nel tempo¹⁹⁻²¹; l'aspetto più rilevante è stata comunque la chiara dimostrazione di come l'attività terapeutica degli ialuronati durasse ben oltre il tempo di sopravvivenza in articolazione, e cioè come l'azione della molecola non fosse solo biomeccanica, ma producesse una complessa interazione biochimica con l'ambiente articolare.

Numerosi studi sperimentali hanno infatti definito con precisione gli effetti biochimici degli ialuronati. In primo luogo è stato dimostrato come l'acido ialuronico sia in grado di stimolare la crescita ed il metabolismo condrocitario, mantenere la vitalità condrocitaria diminuendo l'apoptosi, e stimolare la sintesi di componenti della matri-

ce cartilaginea. Altrettanto è stata dimostrata un'azione di inibizione degli enzimi condrodegradativi e di inibizione dei mediatori dell'infiammazione. Infine è stata dimostrata anche un'azione sull'attività della membrana sinoviale. Esiste dunque una dimostrazione di come gli ialuronati avrebbero un'azione diretta nella regolazione e nel ripristino dell'omeostasi articolare inibendo i fenomeni degradativi e promovendo direttamente la riparazione e la guarigione condrocitaria²²⁻²⁶.

Definite queste modalità d'azione è evidente come le applicazioni cliniche degli ialuronati potessero anche essere estese ad altre aree terapeutiche oltre l'artrosi ed infatti queste osservazioni hanno costituito la base per numerosi studi clinici di altre applicazioni dell'acido ialuronico in patologie non artrosiche, come l'utilizzo dopo meniscectomia artroscopica e anche dopo altre procedure chirurgiche aperte, dopo immobilizzazione prolungata del ginocchio e dopo traumatismi acuti del ginocchio²⁷.

Queste evidenze sulla biochimica degli ialuronati hanno pertanto fornito un valido rationale per ampliare l'utilizzazione di tali composti anche all'artropatia emofilica. Infatti, per quanto la progressione patogenetica che determina il danno articolare non sia ancora completamente definita, si ritiene che il danno articolare sia determinato oltre che dalla sinovite, anche da un'azione di danno diretto e di apoptosi sulla cartilagine da parte dell'ematro²⁸. La degenerazione articolare caratteristica dell'artropatia emofilica non è quindi secondaria solo alla sinovite ma anche al danno primitivo condrale²⁹ e quindi la sua evoluzione può essere modulata dagli ialuronati.

Nel primo studio pubblicato nel trattamento dell'artropatia emofilica³⁰ a tre mesi dall'ultima infiltrazione con acido ialuronico, il 70% dei pazienti aveva avuto netto miglioramento clinico, tali risultati si mantenevano in un'alta percentuale di casi anche a 26 mesi. Sempre con un modello di studio analogo¹¹ ad un follow-up medio di 10,5 mesi vi era un netto miglioramento della sintomatologia dolorosa e dell'arco di movimento.

Anche nella nostra serie abbiamo rilevato un netto miglioramento della sintomatologia dolorosa e della funzionalità articolare che si rifletteva su un evidente incremento della qualità della vita, come espressa dall'SF-36. Tale miglioramento, che era presente a 6 mesi dall'inizio del ciclo, si manteneva ben oltre la fine della terapia ed era ancora invariato a 12 mesi.

Riteniamo pertanto che l'infiltrazione di acido ialuronico nell'artropatia emofilica possa essere una terapia sinto-

matica ed anche essere in grado di interferire in maniera positiva con l'ambiente articolare, rallentando la progressione dell'artropatia.

Riteniamo invece che richieda un maggior studio un'eventuale influenza sul fabbisogno di emoderivati la cui diminuzione, a nostro avviso, deve essere considerata polifattoriale.

In conclusione riteniamo che l'esperienza con ialuronato di sodio nel trattamento dell'artropatia emofilica abbia fornito risultati soddisfacenti che ci portano a continuare questa esperienza anche in futuro.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Madhok R, York J, Sturrock RD. *Haemophilic arthritis*. Ann Rheum Dis 1991;50:588-91.
- 2 Rodriguez-Merchan EC. *Pathogenesis, early diagnosis, and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis*. Clin Orthop Relat Res 1997;343:6-11.
- 3 Luck JV Jr, Silva M, Rodriguez-Merchan EC, Ghalambor N, Zahiri CA, Finn RS. *Hemophilic arthropathy*. J Am Acad Orthop Surg 2004;12:234-45.
- 4 Rodriguez-Merchan EC. *Methods to treat chronic haemophilic synovitis*. Haemophilia 2001;7:1-5.
- 5 Heim M, Goshen E, Amit Y, Martinowitz U. *Synoviorthesis with radioactive Yttrium in haemophilia: Israel experience*. Haemophilia 2001;7:36-9.
- 6 Rodriguez-Merchan EC, Wiedel JD, Wallny T, Hvid I, Berntorp E, Rivard GE, et al. *Elective orthopaedic surgery for inhibitor patients*. Haemophilia 2003;9:625-31.
- 7 Fernandez-Palazzi F, Rivas S, Viso R, de Bosch NB, de Saez AR, Boadas A. *Synovectomy with rifampicine in haemophilic haemarthrosis*. Haemophilia 2000;6:562-5.
- 8 Radossi P, Baggio R, Petris U, De Biasi E, Risato R, Davoli PG, et al. *Intra-articular rifamycin in haemophilic arthropathy*. Haemophilia 2003;9:60-3.
- 9 Corrigan JJ Jr, Damiano ML, Leissing C, Wulff K. *Treatment of chronic haemophilic synovitis in humans with D-penicillamine*. Haemophilia 2003;9:64-8.
- 10 Wallny T, Brackmann HH, Semper H, Schumpe G, Effenberger W, Hess L, et al. *Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of haemophilic arthropathy of the knee. Clinical, radiological and sonographical assessment*. Haemophilia 2000;6:566-70.
- 11 Fernandez-Palazzi F, Viso R, Boadas A, Ruiz-Saez A, Caviglia H, De Bosch NB. *Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of haemophilic chronic arthropathy*. Haemophilia 2002;8:375-81.
- 12 Gilbert MS. *Prophylaxis: musculoskeletal evaluation*. Semin Hematol 1993;30:3-6.
- 13 Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. *A radiological classification of hemophilic arthropathy*. Clin Orthop 1980;140:153-9.
- 14 Balazs EA, Denlinger JL. *Viscosupplementation: a new con-*

- cept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993;39(Suppl):3-9.
- ¹⁵ Altman RD, Moskowitz R. *A randomized clinical trial of intra-articular sodium hyaluronate in patients with osteoarthritis of the knee: a summary.* *Am J Orthop* 1999;28:3-4.
- ¹⁶ Brandt KD, Block JA, Michalski JP, Moreland LW, Caldwell JR, Lavin PT. *Efficacy and safety of intraarticular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis. ORTHOVISC Study Group.* *Clin Orthop* 2001;385:130-43.
- ¹⁷ Petrella RJ, Silvestro MD, Hildebrand C. *Effects of hyaluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.* *Arch Intern Med* 2002;162:292-8.
- ¹⁸ Day R, Brooks P, Conaghan PG, Petersen M. *Multicenter Trial Group. A double blind, randomized, multicenter, parallel group study of the effectiveness and tolerance of intraarticular hyaluronan in osteoarthritis of the knee.* *J Rheumatol* 2004;31:775-82.
- ¹⁹ Schurman DJ, Smith RL. *Osteoarthritis: current treatment and future prospects for surgical, medical, and biologic intervention.* *Clin Orthop Relat Res* 2004;427:183-9.
- ²⁰ Leopold SS, Redd BB, Warne WJ, Wehrle PA, Pettis PD, Shott S. *Corticosteroid compared with hyaluronic acid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized trial.* *J Bone Joint Surg Am* 2003;85:1197-203.
- ²¹ Lo GH, La Valley M, McAlindon T, Felson DT. *Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis.* *JAMA* 2003;290:3115-21.
- ²² Creamer P, Sharif M, George E, Meadows K, Cushnaghan J, Shinmei M, et al. *Intra-articular hyaluronic acid in osteoarthritis of the knee: an investigation into mechanisms of action.* *Osteoarthritis Cartilage* 1994;2:133-40.
- ²³ Mehraban F, Lark MW, Ahmed FN, Xu F, Moskowitz RW. *Increased secretion and activity of matrix metalloproteinase-3 in synovial tissues and chondrocytes from experimental osteoarthritis.* *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6:286-94.
- ²⁴ Uebelhart D, Williams JM. *Effects of hyaluronic acid on cartilage degradation.* *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:427-35.
- ²⁵ Takahashi K, Hashimoto S, Kubo T, Hirasawa Y, Lotz M, Amiel D. *Effect of hyaluronan on chondrocyte apoptosis and nitric oxide production in experimentally induced osteoarthritis.* *J Rheumatol* 2000;27:1713-20.
- ²⁶ Tetlow LC, Adlam DJ, Woolley DE. *Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human osteoarthritic cartilage: associations with degenerative changes.* *Arthritis Rheum* 2001;44:585-94.
- ²⁷ Goldberg VM, Buckwalter JA. *Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity.* *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13:216-24.
- ²⁸ Hooiveld M, Roosendaal G, Wenting M, van den Berg M, Bijlsma J, Lafeber F. *Short-term exposure of cartilage to blood results in chondrocyte apoptosis.* *Am J Pathol* 2003;162:943-51.
- ²⁹ Roosendaal G, Vianen ME, Marx JJ, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW. *Blood-induced joint damage: a human in vitro study.* *Arthritis Rheum* 1999;42:1025-32.
- ³⁰ Wallny T, Brackmann HH, Semper H, Schumpe G, Effenberger W, Hess L, et al. *Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of haemophilic arthropathy of the knee. Clinical, radiological and sonographical assessment.* *Haemophilia* 2000;6:566-70.