

# Diz Osteoartritinin Medikal Tedavisi

## Medical Treatment of Knee Osteoarthritis

Yeşim KİRAZLI

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir

### Özet

Diz osteoartrit (OA)'sının tedavisi için çeşitli kılavuzlar yayınlanmıştır. Bu makalede 2003 yılında yayınlanan European League Against Rheumatism (EULAR) önerileri ve konuyla ilgili 2004 ve 2005 yılında yayınlanan bazı literatürler göz önünde bulundurulacaktır. Parasetamol diz OA'sında ilk denenecek oral analjeziktir; eğer tedavide başarılı olursa uzun süreli kullanımda da tercih edilecek olan oral analjeziktir. Topikal nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) ve kapsaisin uygulamaları klinik olarak etkin ve güvenilirdir. Parasetamole yanıt vermeyen hastalarda NSAİİ'ler verilir. NSAİİ'lerin kontrendike olduğu, etkisiz olduğu veya tolere edilemediği durumlarda opioid analjezikler ( $\pm$  parasetamol) yararlı alternatifler olabilir. Yavaş etkili ilaçların (glükozamin sülfat, kondroitin sülfat, unsaponifiabl, diaserein, hyalüronik asid) semptomatik etkileri vardır ve yapıyı modifiye edebilirler. Diz ağrısı alevlenmesinde özellikle de efüzyon varlığında uzun etkili kortikosteroidlerin intra-artiküler enjeksiyonu endikedir. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005;51(Özel Ek B):B40-B43*

**Anahtar Kelimeler:** Diz osteoartriti, medikal tedavi

### Summary

Several guidelines on the management of knee osteoarthritis (OA) have been published. This article will take into consideration the European League Against Rheumatism (EULAR) 2003 guidelines and the related literature published in 2004 and 2005. Paracetamol is the oral analgesic to try first in knee OA and, if successful, the preferred long term oral analgesic. Topical applications such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and capsaicin have clinical efficacy and are safe. NSAIDs should be considered in patients unresponsive to paracetamol. Opioid analgesics, with or without paracetamol, are useful alternatives in patients in whom NSAIDs are contraindicated, ineffective, and/or poorly tolerated. Symptomatic slow acting drugs (glucosamine sulphate, chondroitin sulphate, unsaponifiable, diacerein, and hyaluronic acid) have symptomatic effects and may modify structure. Intra-articular injection of long acting corticosteroids is indicated for flare of knee pain, especially if accompanied by effusion. *Turk J Phys Med Rehab 2005;51(Suppl B):B40-B43*

**Key Words:** Knee osteoarthritis, medical treatment

Osteoartrit (OA) en sık rastlanılan artrit formu olup, patolojik özellikler olarak eklem kıkırdağı fokal kaybı ve marjinal ve santral yeni kemik oluşumu ile karakterizedir. Diz, hastalıktan etkilenen ana büyük eklemdir ve 55 yaş üzerindekiilerin %10'unda özürüllük oluşturan diz semptomlarına yol açar (1). Fonksiyonel kapasite kaybı ve ağrı nedeniyle oluşan fiziksel özürüllük yaşam kalitesini azaltır ve morbidite ve mortalite riskini artırır. Tedavi yöntemleri değişik metodlarla bu semptomları gidermeyi amaçlar:

- Non-farmakolojik tedaviler (eğitim, egzersiz, yaşam tarzı değişiklikleri gibi)
- Farmakolojik tedaviler (örn. parasetamol, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ), topikal ajanlar, semptomatik yavaş etkili ilaçlar)
- İnvaziv girişimler

Kalça ve diz OA'sının tedavisi için kılavuzlar Royal College of Physicians (RCP) (2), American College of Rheumatology (ACR) (3) ve European League Against Rheumatism (EULAR) (4) tarafından yayınlanmıştır. Tüm yayınlanan kılavuzlar birbirine benzemekle birlikte bunların içerisinde en yakın tarihte yayınlanan EULAR önerileri olduğu için bu derlemede diz osteoartritinin medikal tedavisi EULAR önerileri temel alınarak işlenecektir (Tablo 1). Ancak son EULAR önerileri 2003 yılında yayınlandıktan 2004 ve 2005 yılında konuyla ilgili yayınlanan bazı literatürler de göz önünde bulundurulacaktır. Diz OA'sı tedavisine yönelik olarak EULAR'nin 10 adet önerisi bulunmaktadır. Bunlardan 6 tanesi bu derlemenin konusunu oluşturan diz OA'sı medikal tedavisini içermektedir.

Parasetamol ilk denenecek oral analjeziktir; eğer tedavide başarılı olursa uzun süreli kullanımda da tercih edilecek olan oral analjeziktir. Yayınlanmış tüm kılavuzlarda (ACR, RCP, EULAR) diz OA'sında ilk kullanılacak oral analjeziğin parasetamol olması gerektiği vurgulanmıştır. Ancak çok az sayıda çalışmada diz OA'sında parasetamolün etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmaların çoğunluğu iyi kalitede değildir ya da az sayıda hastayı içermektedir. Parasetamolle ilgili randomize kontrollü çalışmaları içeren bir meta-analizde parasetamolün OA ağrısını gidermek için etkili bir ajan olduğu ancak NSAİİ'lerin ağrı gidermede parasetamolden daha etkili olduğu vurgulanmıştır (5). Klinik yanıt oranının NSAİİ'lerle daha yüksek oranda elde edildiği ve NSAİİ tercih eden hastaların parasetamolu tercih edenlerden iki kat fazla olduğu saptanmıştır. Ancak NSAİİ'ler daha fazla oranda gastro-intestinal sistem (GİS) yan etkilerine neden olur. Bu nedenle güvenlik sorunları nedeniyle parasetamol ilk tercih edilecek ajan olmalıdır. Yapılan tüm çalışmalarda parasetamolün en fazla günde 4 gr olarak ve 2 hafta-2 yıl arasında değişen sürelerde kullanılmış olduğu unutulmamalıdır. Diğer bir deyişle 2 yıldan uzun süreleri içeren çalışmalar olmadığı için uzun vadeli güvenilirlik verileri bulunmamaktadır.

Topikal NSAİİ ve kapsaisin uygulamaları klinik olarak etkin ve güvenilirdir. Topikal ajanlar sıklıkla kullanılır, iyi tolere edilir ve hastalar tarafından sevilir. Topikal diklofenak ve plaseboyu karşılaştıran iki randomize kontrollü çalışma ağrının giderilmesinde diklofenakin plaseboya göre üstün olduğunu göstermiştir. Diklofenak jel ile ketoprofen jeli ve piroksikam jel ile oral ibuprofeni karşılaştıran çalışmalar tedaviler arasında benzer etkinlik olduğunu göstermiştir. Topikal NSAİİ'lerin güvenilirlik profili oldukça iyidir; yan etkiler %1,5'tan daha az orandadır ve temel yan etki lokal cilt reaksiyonlarıdır. Bir çalışmada da topikal NSAİİ'ler ve üst GİS kanama/perforasyon arasında hiçbir ilişki gösterilmemiştir.

Topikal kapsaisin giderek artan oranlarda OA'da kullanılmaktadır. VR-1 vaniloid reseptörler üzerinde etki göstererek nösetif C fibrillerini reversibl olarak desensitize eder. İyi derecede etkinlik bildirilmiştir. Hiçbir sistemik yan etkiden söz edilmemektedir.

Parasetamole yanıt vermeyen hastalarda NSAİİ'ler verilir. Bazı hastalarda NSAİİ'lerin parasetamolden daha etkin olduğuna dair iyi kanıtlar mevcuttur. OA'nın düşük dereceli bir inflamatuvar komponenti olduğu düşünülürse parasetamole yanıt verilmemesi durumunda özellikle de klinik olarak belirgin sinovit varlığında NSAİİ kullanımı mantıklıdır.

Artmış GİS risk durumunda (Tablo 2);

**Tablo 1: Diz osteoartriti medikal tedavisi-EULAR 2003 önerileri**

- 1) Nonfarmakolojik ve farmakolojik tedavilerin kombinasyonu uygulanır.
- 2) Çeşitli faktörlere göre tedavi programı oluşturulur.
- 3) Nonfarmakolojik tedavi eğitim, egzersiz, kilo vermeyi içerir.
- 4) Parasetamol ilk tercih edilecek oral analjeziktir, eğer başarılı olursa uzun süreli kullanımı tercih edilir.
- 5) Topikal uygulamalar klinik olarak etkin ve güvenilirdir.
- 6) Parasetamole yanıt vermeyenlerde NSAİİ'ler kullanılabilir.
- 7) NSAİİ'lere yanıt vermeyenlerde Opioid analjezikler kullanılır.
- 8) Semptomatik yavaş etkili ilaçlar yapıyı modifiye edebilirler.
- 9) Diz ağrısı alevlenmesinde intraartiküler uzun etkili KS'ler endikedir.
- 10) Dirençli ağrı ve özürülülük olanlarda eklem replasmanı yapılır.

- Geleneksel NSAİİ ile birlikte mide koruyucu ilaçlar,
- Geleneksel NSAİİ + proton pompa inhibitörleri veya
- Geleneksel NSAİİ + misoprostol,
- Selektif COX-2 inhibitörleri kullanılması önerilir.

Tüm selektif COX-2 inhibitörleri konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı veya inme öyküsü olanlarda kontrendikedir (6). Kardiyovasküler risk faktörü (hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, sigara tüketimi) olanlarda dikkat edilmelidir. Bu nedenle minimum etkin doz en kısa süre kullanılmalıdır. Selektif COX-2 inhibitörleri yüksek GİS riski olan ve kardiyovasküler riski olmayanlarda endikedir. FDA ayrıca tüm NSAİİ kutuları üzerine siyah-kutu uyarısı konmasını, GİS kanama ve kardiyovasküler olaylarda artışa yol açabileceğinden söz edilmesini talep etmiştir (7). Bu konudaki çalışmalar devam etmektedir. Çeşitli çalışmalar etkinlik açısından selektif COX-2 inhibitörleri ve konvansiyonel NSAİİ'ler arasında farklılık olmadığını göstermiştir. Benzer şekilde farklı NSAİİ'ler arasında etkinlik açısından farklılık saptanamamıştır.

NSAİİ'lerin kontrendike olduğu, etkisiz olduğu veya tolere edilemediği durumlarda opioid analjezikler (±parasetamol) yararlı alternatifler olabilir. Bu veriyi tümüyle desteklemek için çok az direkt kanıt vardır. Ancak indirekt kanıtlar mevcuttur ve diğer terapötik seçeneklerin kısıtlı olduğu günlük klinik uygulamada opioid analjezikler sıklıkla kullanılır. Bu grup ilaçları kullanırken özellikle yaşlılarda yan etki riskinin artacağı ve potansiyel bağımlılık oluşturabileceği konusuna dikkat edilmelidir. Bir çalışmada naproksene yanıt veren diz OA'lılarda tramadol naproksen dozunun azaltılmasını sağlamıştır (8).

Yavaş etkili ilaçların (glükozamin sülfat, kondroidin sülfat, avokado/soya fasulyesi unsaponifiabl (ASU), diasereine, hyalüronik asid) semptomatik etkileri vardır ve yapıyı modifiye edebilirler. İki yeni uzun süreli, prospektif, plasebo kontrollü çalışma glükozamin sülfat'la tedavi edilen kişilerde plaseboya göre semptomlarda iyileşme ve radyografik eklem aralığı genişliğinde bir stabilizasyon göstermiştir (9). Glükozamin sülfata semptom/strüktür modifiye edici ilaç olarak özellikle yanıt veren hastaların tanımlanması için bu iki çalışmayı içeren ek post-hoc analizler yapılmış ve şiddetli radyografik diz OA'sı olmayan hastaların glükozamin sülfata strüktür modifiye edici ilaç olarak yanıt verdiği ve glükozamin sülfatın hafif-orta dereceli diz OA'sında eklem aralığı genişliğinden bağımsız olarak semptomlarda uzun süreli rahatlama sağladığı gösterilmiştir. Ancak her iki çalışmanın da firma tarafından desteklenmiş olması tartışılmaktadır. Çalışmalarla ilgili diğer tartışma konuları şunlardır:

- Firmanın verilerine ulaşmadığı, data analizine katılmadığı üç farklı çalışmada glükozamin sülfat etkinlik olarak plasebodan farklı değildir.

- Çalışmalarda uygulanan radyografik metodlarda kısıtlılık-tan söz edilmektedir. Glükozamin sülfatın etkin olduğunu gösteren çalışmalarda uygulanmış olan ayakta diz ekstansiyonda iken yapılan radyografik çekim yönteminde medial tibiofemoral kom-

**Tablo 2: Artmış gastro-intestinal risk taşıyan hastalar**

- İleri yaş (65 yaş ya da üstü) (1,2)
- Geçirilmiş ülser hikayesi (1,2)
- Geçirilmiş mide ya da bağırsak kanaması (1,2)
- Eşlik eden hastalık varlığı (Diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler, böbrek, karaciğer hastalığı) (1,2)
- Uzun süre yüksek doz NSAİİ kullanması gerekenler (1)
- Steroid kullanımı (1)
- Antikoagülan ilaç kullanımı (1,2)

partman eklem aralığındaki daralma eklem ağrısı şiddetine, iki ayrı zamanda yapılan çekimde diz pozisyonundaki farklılıklara, diz ve kaset arasındaki uzaklığa veya diğer teknik faktörlere bağlı olarak değişebilir.

- Radyoaktivite deneyi sonuçlarına göre oral uygulamadan sonra önemli miktarlarda glükozamin sülfatın eklem geçmesi olası değil gibi gözükmektedir.

Bu sorunlara bir çözüm bulmak amacıyla National Institutes of Health (NIH) destekli, çok merkezli GAIT çalışması başlatılmıştır (10). Bu çalışmada diz OA'lı hastalarda glükozamin sülfat, kondroitin sülfat, ikisinin kombinasyonu, selekoksib ve plasebo karşılaştırılacaktır. Primer son nokta olarak 6 ay tedavi sonrası eklem ağrısı alınacaktır. Hastaların %50'si 2 yıl tedavide kalacak ve bu hastaların tedavi öncesi alınan radyografileri tedavinin 1 ve 2. yılında elde edilecek radyografilerle karşılaştırılacaktır. Ayakta anteroposterior grafiye alternatif olarak diz metatarsofalanjeal görüntüleri alınacaktır.

Glükozamin sülfat Avrupa'da ilaç olarak satılmaktadır ve buna göre kalite kontrolü yapılmaktadır. ABD ve Kanada'da ise nutrisyonel destek olarak reçetesiz satılabilmektedir. 12 randomize çalışmanın meta-analizi güvenilirlik açısından sonuçların çok iyi olduğunu göstermektedir. Hastaların %88'inde hiçbir yan etki saptanmamıştır. Eğer yan etki gelişirse, geri dönüşlü GIS yan etkileri (epigastrik ağrı, diare) görülür. Glükozamin sülfatın glüköz metabolizmasındaki rolü ve insülin rezistansında artmaya yol açıp açmadığı da tartışılmıştır; kısa ve uzun dönemde güvenilirlik gösterilmiştir.

Kondroitin sülfatın OA hastalığında semptom modifiye edici ilaç olarak kullanımının temeli kondroitin sülfatın yaşlanma ile birlikte ve OA'da azaldığı gözlemine dayanmaktadır. Kondroitin sülfatın yapıyı modifiye edici etkisi bir hayvan çalışması ve diz ve el OA'lı hastaları içeren insan çalışmalarıyla gündeme gelmiştir. El parmak OA'sında yapılan çalışma elde OA progresyonunu değerlendirmek için yeni bir skorlama sistemi sağlamıştır. Bu çalışmada OA aktif tedavi grubunda daha az ilerlemiştir ve kondroitin sülfatla tedavi edilen grupta daha az sayıda hastada eroziv OA gelişmiştir (11). Diğer çalışmanın amacı ise yılda iki kez 3 ay süreli günde 800 mg oral kondroitin sülfatla yapılan intermitant tedavinin diz OA'lı hastalarda etkinlik ve tolerabilitesini saptamaktır (12). Bu çalışma oral kondroitin sülfatın ağrıyı azalttığına ve diz fonksiyonlarını geliştirdiğine dair kanıtlar sunulmuştur. Kondroitin sülfatın medial femoro-tibial eklem aralığındaki daralmaya ait radyolojik progresyon üzerindeki inhibitör etkisi yapıyı modifiye edici özelliğinin bir başka kanıtıdır.

Bir açık pilot çalışma ve iki çift-kör, plasebo kontrollü klinik çalışma ASU'nun diz ve kalça OA'lı hastalarda klinik semptomlar üzerinde geç başlayan ve uzun süreli devam eden etkisini göstermiştir (13,14). ASU düzenli NSAİl alan semptomatik diz ve kalça OA'lı hastalarda NSAİl tüketimini azaltmıştır. Etkiler tedavinin 1-2. ayında ortaya çıkmıştır.

OA'da kullanılan ilk interlökin-1 inhibitörü olan diaserein rhu-barb bitkisinden elde edilir (15). Semptomatik etki tedavinin başlangıcından 30-45 gün sonra başlar. Yapıyı modifiye edici etki bir randomize çift-kör çalışma olan ECHODIAH çalışmasında öne sürülmüştür (16). Bu çalışmada 507 kalça OA'lı hasta 3 yıl süreyle diasereinele tedavi edilmiştir. Çalışmayı tamamlayabilen hastalarda eklem aralığı kaybı diaserein grubunda daha az oranda olmuştur. Ancak özellikle GIS yan etkileri nedeniyle çalışmadan ayrılma oranı yüksektir.

Hyalüronik asid (HA)'nın diz OA'sında ağrı azalması, fonksiyonel gelişim ve hastalık modifikasyonundaki rolü araştırılmıştır. Yapı modifikasyonu üzerine etkisini araştıran az sayıda çalışma vardır. Artroskopik değişiklikleri araştıran randomize kont-

rollu bir çalışmada HA ile tedavi edilen grupta 1 yıl içinde eklemde daha az bozulma gözlenmiştir. HA grubunda plaseboya göre yaşam kalitesi skorları daha yüksektir ve NSAİl kullanımı daha düşük oranda olmuştur. Yapı modifikasyonu üzerine etkisini araştıran bir yıllık plasebo kontrollü randomize bir başka çalışmada ise tedavi başlangıcında ve 1 yıl sonunda ayakta dizler ekstansiyonda diz radyografileri çekilmiştir (17). Eklem aralığı genişliği başlangıçta >4,6 mm olanlarda eklem aralığı kaybı HA grubunda plaseboya göre daha az olmuştur. Glükozamin sülfatla yapılmış çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da radyografik tekniğe bağlı kısıtlılıklar mevcuttur. Yüksek ve düşük moleküller ağırlıklı olmak üzere HA preparatları mevcuttur. 12 haftalık randomize bir çalışmada yüksek molekül ağırlıklı preparatın daha etkin olduğu bildirilmekle birlikte tüm çalışmaları içeren bir meta-analizde HA'nın moleküler kütleleri ve etkisi arasında bir ilişki saptanamadığı vurgulanmıştır (18). EULAR önerileri ağrının giderilmesinde ve fonksiyonun geliştirilmesinde HA'nın etkili olduğuna dair kanıtlar olduğunu öne sürmektedir. Ağrı ve fonksiyon üzerindeki etki 2-5 haftada başlar ve uzun sürelidir (4-12 ay) (19). HA tedavisi orta dereceli radyografik değişiklikleri olan, hiç efüzyonu olmayan veya hafif dereceli efüzyonu olan ağrılı diz OA'da endikedir (19). Yapıyı modifiye edici etkiye yönelik veriler yetersizdir.

Diz ağrısı alevlenmesinde özellikle de efüzyon varlığında uzun etkili kortikosteroidlerin intra-artiküler enjeksiyonu endikedir. Diz OA'sında intra-artiküler kortikosteroid (KS) enjeksiyonları ağrı ve enflamasyonun giderilmesinde uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Çeşitli çalışmaların sonuçları şu verileri sağlamıştır (20):

- İntra-artiküler KS enjeksiyonu OA'da hızlı etkili semptomatik bir ilaçtır.
- Üç aydan önce tekrarlamama/yılda 3-4 enjeksiyondan fazla yapmama şeklindeki kurallara uyulduğunda uzun vadede kırıldak üzerine zararlı etkilere yol açmaz.
- Ağrı üzerine kısa vadeli (1-4 hafta) etki sağlaması tekrarlayan enjeksiyon gereğini ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle OA'nın uzun vadeli tedavisinde yarırsızdır. OA alevlenmeleri kısa süreli tedavisinde kullanımı mantıklıdır.

EULAR önerileri gibi yayınlanmış çeşitli kılavuzlar diz OA'lı hastalar için seçilebilecek çok sayıda tedavi yönteminin olduğunu göstermektedir. Tek bir yanlış veya doğru bir yaklaşım yoktur ve hekim her bir hasta için en uygun tedavinin ne olacağı konusunda kendi kararını vermelidir.

## Kaynaklar

1. Peat G, McCarney R, Craft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of health care. *Ann Rheum Dis* 2001;60:91-7.
2. Scott DL. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of osteoarthritis of the hip and knee. Report of a Joint Working Group of the British Society for Rheumatology and the Research Unit of the Royal College of Physicians. *J R Coll Physicians Lond* 1993;27:391-6.
3. American College of Rheumatology Subcommittee on osteoarthritis guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-15.
4. Jordan KM, Arden NK, Doherty M. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(12):1145-55.
5. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis?: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Ann Rheum Dis* 2004;63:901-7.
6. European Medicine Agency Public Statement announces regulatory action on COX-2 inhibitors. Available from: <http://www.emea.eu.int>. Accessed February 17, 2005.

7. FDA News. FDA announces series of changes to the class of marketed NSAIDs. Available from: <http://www.fda.gov>. Accessed April 20, 2005.
8. Schnitzer TJ, Kamin M, Olson WH. Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1999;42(7):1370-7.
9. Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC. Glucosamine sulfate reduces osteoarthritis progression in postmenopausal women with knee osteoarthritis: evidence from two 3-year studies. *Menopause* 2004;11(2):138-43.
10. Brandt KD. Disease-modifying drugs for osteoarthritis. In: Brandt KD, editor. *Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis*. Professional Communications, Inc; 2003. p. 303-20.
11. Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs. *Clin Rheumatol* 2002;21(3):231-43.
12. Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cart* 2004;12:269-76.
13. Lequesne M, Maheu E, Cadet C, Dreiser RL. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 2002;47(1):50-8.
14. Ernst E. Avocado/soybean unsaponifiables for osteoarthritis-a systematic review. *Clin Rheumatol* 2003;22:285-8.
15. Van der Berg WB. Mechanisms of action of diacerein, the first interleukin-1 inhibitor in osteoarthritis. *Presse Med* 2004;33:1510-12.
16. Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazieres B, Vignon E, Lequesne M. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(11):2539-47.
17. Jubb RW, Piva S, Beinat L. A one-year, randomised, placebo (saline) controlled clinical trial of 500-730 KDA sodium hyaluronate on the radiological change in osteoarthritis of the knee. *IJCP* 2003;57(6):1-8.
18. Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2005;172(8):1039-44.
19. Gossec L, Dougados M. Intra-articular treatments in osteoarthritis: from the symptomatic to the structure modifying. *Ann Rheum Dis* 2004;63:478-82.
20. Arroll B, Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis. *BMJ* 2004;328(7444):869.