Supplemento n. 02/2017 di www.terapiainfiltrativa.it

il giornale della Terapia Infiltrativa
Notizie, interviste, approfondimenti

Terapia infiltrativa combinata acido ialuronico-glucocorticoide: razionale, efficacia e sicurezza del trattamento

www.terapiainfiltrativa.it

Terapia Infiltrativa AI 03.indd 1 04/10/17 21:10

il giornale della Terapia Infiltrativa
Notizie, interviste, approfondimenti

Editore
MedicalStar
Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano
info@medicalstar.it
www.medicalstar.it

Testata registrata al Tribunale di Milano

Direttore responsabile
Dr. Danilo Magliano

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

Progetto grafico
Francesca Bezzan - www.franbe.it

Stampa
Coptip Industrie Grafiche

Avvertenze per i lettori
L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa e alle schede tecniche/istruzioni d'uso del prodotto.

Redazione
Documento realizzato con il supporto editoriale del dr. Nicola Casella.

INDICE

Introduzione **3**
Ruolo dell'infiammazione come driver della patologia 3
Meccanismi molecolari dell'infiammazione nell'osteoartrosi 4

La terapia intra-articolare nell'osteoartrosi **5**
Terapia infiltrativa con glucocorticoidi 5
1. Razionale biologico
2. Formulazioni di glucocorticoidi utilizzate in terapia infiltrativa
3. Dati di efficacia
4. Questioni di safety

Terapia infiltrativa con acido ialuronico 6
1. Razionale biologico e ruolo del peso molecolare e del cross-linking
2. Dati di efficacia
3. Dati di safety

Razionale della terapia intra-articolare combinata a base di glucocorticoide aggiunto ad acido ialuronico **8**
Meccanismo d'azione e dati di efficacia 8

Conclusioni **11**

Introduzione

L'osteoartrosi (OA) rappresenta la malattia articolare di più frequente riscontro nella popolazione e costituisce una delle cause principali di disabilità della popolazione adulta. Può interessare tutte le articolazioni sinoviali e si associa a dolore, disfunzione articolare e deformità. Sono a maggior rischio di OA le donne, gli anziani, i soggetti obesi e quelli con danno articolare pregresso, come pure gli individui con alcuni fattori predisponenti genetici e biomeccanici (1).

L'OA si caratterizza per la manifestazione di variazioni quantitative e qualitative dell'architettura e della composizione di diverse strutture articolari, tra cui la cartilagine ed il liquido sinoviale. Uno squilibrio del bilancio tra la biosintesi e la degradazione delle componenti della matrice porta ad una distruzione progressiva del tessuto (2).

Ruolo dell'infiammazione come driver della patologia

L'Osteoartrosi è stata a lungo considerata esclusivamente come una malattia degenerativa della cartilagine, ma numerose evidenze in letteratura indicano come l'infiammazione giochi un ruolo chiave nella sua patogenesi. Inoltre, è stato ormai acclarato che la patogenesi di OA non comporta solo la degradazione della cartilagine, ma anche il rimodellamento dell'osso sottostante, la formazione di osso ectopico, l'ipertrofia della capsula articolare e l'infiammazione della sinovia **(fig.1)**. Dunque, l'OA è un disordine dell'articolazione in toto, con l'infiammazione che funge da driver di molte variazioni patobiologiche (1).

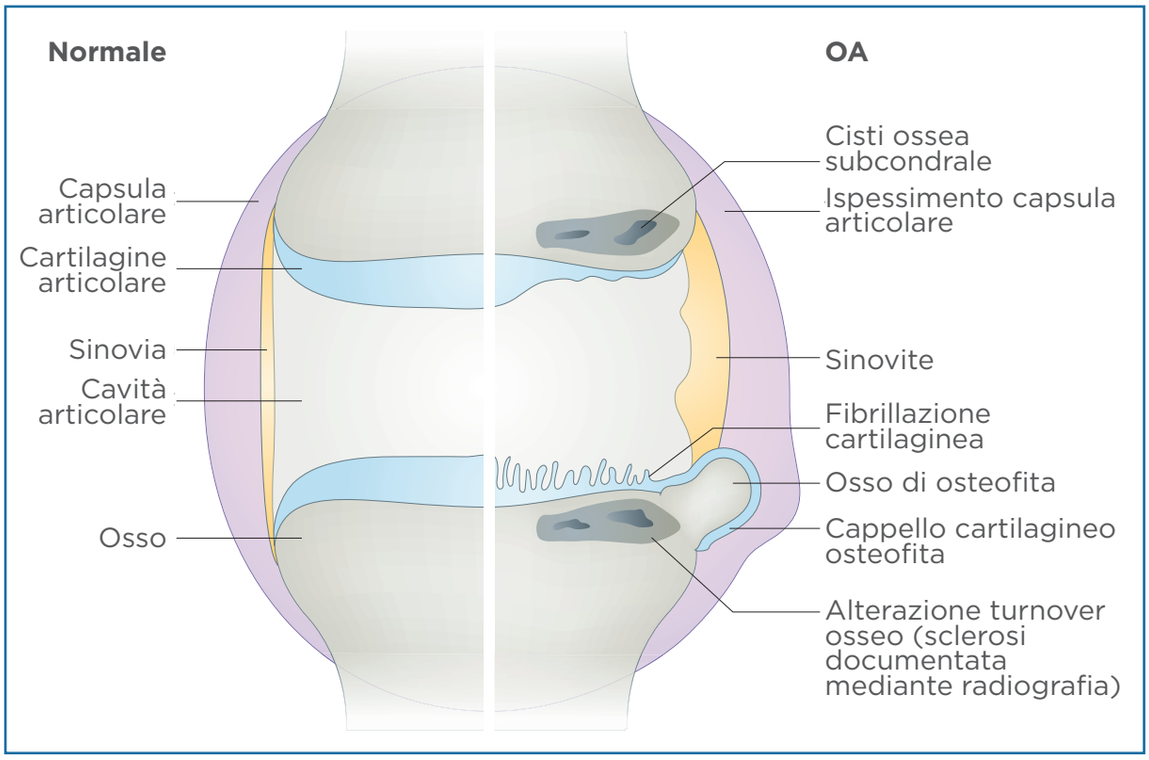

Figura 1 – La patobiologia dell'osteoartrosi (OA). Confronto tra un'articolazione sana (lato sinistro) e una affetta da OA (lato destro), che dimostra come l'OA sia una patologia che interessa l'intera struttura articolare, includendo la cartilagine articolare, la sinovia, l'osso subcondrale, la capsula articolare e altre componenti dell'articolazione.

Terapia Infiltrativa AI 03.indd 3 04/10/17 21:10

Meccanismi molecolari dell'infiammazione nell'osteoartrosi

L'infiammazione associata ad osteoartrosi è cronica, di basso grado e mediata principalmente dai meccanismi di risposta innata del sistema immunitario (1). Stando alle ultime ipotesi correnti citate in letteratura, il danno o il sovraccarico dell'articolazione, in associazione ad alcuni fattori di rischio (età avanzata, danni articolari pregressi, obesità) innescano un circolo vizioso costituito da danno tissutale locale, fallimento dei processi di riparazione tissutale, e infiammazione di basso grado, con conseguente perdita ulteriore di cartilagine e progressiva degenerazione articolare (1). In questo contesto, esistono alcuni mediatori molecolari e alcuni meccanismi biochimici che sono in grado di trasformare traumi articolari, insulti cronici o sovraccarico articolare in processi infiammatori. Tra questi abbiamo alcuni componenti chiave del sistema immunitario innato (TLR – toll like receptors, sistema del complemento, carbossipeptidasi B, macrofagi e mastociti) e alcuni mediatori di infiammazione quali citochine, chemochine, fattori di crescita, adipochine, prostaglandine, leucotrieni, ossido nitrico (NO) e neuropeptidi (1).

A tal riguardo, un recente studio ha analizzato il legame esistente fra processi infiammatori, immunità e degenerazione cartilaginea e sinoviale in corso di OA, evidenziando come l'infiammazione e il catabolismo che caratterizzano la patologia artrosica, determinino un aumento nella produzione di metalloproteinasi (MMP), di IL-1β e ossido nitrico e un'inibizione della sintesi di collagene e aggrecani. Tali eventi sembrano essere controllati da risposte innate immuno-mediate riconducibili ad un particolare tipo di Toll-like receptor, il TLR4. A conferma di ciò, è stato osservato che l'espressione di questo recettore aumenta in seguito a lesioni della cartilagine, a stress articolari e all'induzione della COX2, tutti aspetti che sembrano confermare una patogenesi a base infiammatoria della patologia artrosica (3).

Terapia Infiltrativa AI 03.indd 4 04/10/17 21:10

La terapia intra-articolare dell'osteoartrosi

Le iniezioni intra-articolari rappresentano una strategia terapeutica molto diffusa nella gestione dell'osteoartrosi.
Il razionale della metodologia consiste nello sfruttare la specifica azione dell'agente impiegato in modo locale e selettivo sull'area patologica e/o dolente. Il vantaggio che ne consegue è quello di potenziare l'effetto benefico, garantendo la massima concentrazione di prodotto solo dove serve.

Le principali opzioni di trattamento intra-articolare attualmente disponibili sono rappresentate dalla terapia infiltrativa a base di glucocorticoidi (GC) o di acido ialuronico (AI).

Terapia infiltrativa con glucocorticoidi

1) Razionale biologico

Le infiltrazioni con glucocorticoidi sono utilizzate nella pratica clinica quotidiana per ridurre l'infiammazione articolare nell'ambito di numerose patologie del sistema muscolo scheletrico. I GC, infatti, sono dei potenti anti-infiammatori e il loro impiego intra-articolare in monoterapia trova l'indicazione d'elezione in caso di articolazioni molto infiammate, nelle quali, prima della terapia con acido ialuronico, è importante ridurre la flogosi per ottimizzare l'effetto della viscosupplementazione, soprattutto nel caso di AI cross-linkati che si utilizzano in monosomministrazione. La potenza anti-infiammatoria dei cortisonici è da attribuire al fatto che esercitano la loro azione con meccanismi diversi e in sistemi diversi del nostro organismo. È da osservare infatti che essi sono in grado di ridurre la sintesi di proteine infiammatorie a livello nucleare (4), di ridurre la sintesi di citochine ed interleuchine attraverso un'azione cellulo-specifica sui principali protagonisti cellulari dell'infiammazione come macrofagi e linfociti T (5) e di inibire l'azione della fosfolipasi A2 e, di conseguenza della cascata dell'acido arachidonico e dei sintomi dell'infiammazione legati al rilascio di prostaglandine. Grazie a queste ed altre azioni, i cortisonici si caratterizzano per la capacità di indurre marcata riduzione della risposta infiammatoria.

I cortisonici sono molecole altamente idrofobiche ed è per questo motivo che nel trattamento di un'articolazione è preferibile immetterli direttamente nell'articolazione. Essi hanno tempi di emivita articolare dell'ordine di ore o pochissimi giorni, pertanto, spesso le formulazioni sono preparate in modo da ritardare la loro presenza nell'articolazione e aumentarne la biodisponibilità attraverso processi che ne aumentino la solubilità (6).

L'impiego intra-articolare dei cortisonici è ormai consolidato da decenni e la loro azione rapida sull'infiammazione e sul dolore costituisce un elemento importante per il paziente che ritrova in tempi rapidi la mobilità articolare ed il sollievo dal dolore. Sebbene l'impiego prolungato nel tempo e a dosi eccessive di cortisone possa indurre effetti deleteri sulla cartilagine, tanto che è buona norma limitarne l'uso per un totale di 3-4 infiltrazioni all'anno, diversi studi in vitro ed in vivo hanno mostrato che i cortisonici intra-articolari hanno un effetto sulla cartilagine che è tempo- e dose-dipendente, con effetti benefici visibili a basse dosi e effetti negativi a dosi alte e ripetute nel tempo (6).

2) Formulazioni di glucocorticoidi utilizzate in terapia infiltrativa

Nell'ambito delle formulazioni di glucocorticoidi utilizzabili nell'osteoartrosi, è possibile distinguere i GC ad azione rapida e quelli a lento rilascio (7).
Tra i primi (ad azione rapida) i principali sono l'idrocortisone, con potenza relativa pari a 1 (con rapida comparsa d'effetto

Terapia Infiltrativa AI 03.indd 5 04/10/17 21:10

ma anche molto breve durata d'azione) e il betametasone, dalla potenza relativa pari a 25, effetto rapido e durata d'azione medio-prolungata. Tra i secondi, invece, abbiamo il triamcinolone esacetonide (TH), con potenza relativa di 5, comparsa di effetto moderata (48 ore) e durata d'azione molto prolungata (7).

3) Dati di efficacia

Le infiltrazioni con glucocorticoidi sono raccomandate in numerose linee guida sul trattamento della gonartrosi **(tab.1)**. Inoltre, i risultati di una metanalisi Cochrane di 28 trial clinici randomizzati ha documentato come il ricorso alla terapia infiltrativa con steroidi si associ ad una riduzione statisticamente significativa del dolore fino a più di 3 settimane dall'iniezione intra-articolare (8).

4) Questioni di safety

La terapia infiltrativa con steroidi può presentare alcuni effetti collaterali. In alcuni casi si può sperimentare la riacutizzazione del dolore dovuta alla cristallizzazione dello steroide iniettato; queste recidive post-iniezione, comunque, sono temporanee e possono essere trattate con analgesici o con impacchi di ghiaccio. Il rischio di infezioni a livello articolare, inoltre, è molto basso se si esegue l'iniezione in sterilità.

È stato postulato che la forte azione antiinfiammatoria degli steroidi possa accompagnarsi ad effetti che possono rivelarsi condrotossici.

Tuttavia, i risultati di una revisione sistematica recente della letteratura, che si è concentrata sui loro effetti intra-articolari, ha confermato l'esistenza di correlazioni dose-dipendenti e tempo-dipendenti tra le infiltrazioni di steroidi e la condrotossicità, a suggerire come un utilizzo appropriato di questi prodotti per un breve lasso di tempo e a basse concentrazioni costituisca un valido strumento per il raggiungimento degli obiettivi clinici desiderati (9).

Terapia infiltrativa con acido ialuronico

1) Razionale biologico e ruolo del peso molecolare e del cross-linking

L'acido ialuronico è un glicosaminoglicano che svolge un ruolo chiave nel fluido sinoviale e nella matrice cartilaginea. In particolare, le proprietà del fluido sinoviale dipendono dalle concentrazioni di AI e dal suo peso molecolare che, in presenza di osteoartrosi, sono ridotti. Gli AI si dividono in due grandi categorie: i lineari e i cross-linkati. Le formulazioni di AI lineari in commercio hanno PM variabili tra 0,5 e

Tabella 1

Raccomandazioni d'impiego di acido ialuronico o steroidi intra-articolari nella gonartrosi

	ACR [1]	EULAR [2]	OARSI [3]	NICE [4]	AAOS [5]
GC i.a	+	+	+	+	+
AI i.a.	-	+	?	-	-

Legenda: ?= incertezza; GC i.a= glucocorticoidi intra-articolari; AI i.a.= acido ialuronico intra-articolare

[1] Hochberg MC et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care Res 2012;64:465

[2] Jordan KM et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2003;62:1145

[3] McAlindon TE et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2014;22:363

[4] National Clinical Guideline Centre. Osteoarthritis: The care and management of osteoarthritis in adults. Clinical guideline CG177; 2014.

[5] AAOS Treatment of the Osteoarthritis of the Knee (2013)

Terapia Infiltrativa AI 03.indd 6 04/10/17 21:10

Tabella 2

Analisi endpoint primario: Punteggio WOMAC (sottoscala Dolore) a 12 settimane trattamento con TH-AI vs placebo					
Parametro	Trattamento	Miglioramento medio rispetto al basale (mm)	Differenza media TH-AI vs basale (mm)	IC95%	p
Popolazione ITT	• TH-AI • Placebo	• -40,2 • -31	-9,1	-15,2 -3,1	0,0099
Popolazione PP	• TH-AI • Placebo	• -40,3 • -32,2	-8,1	-13,2 -3	0,0029

Legenda: AI= acido ialuronico; TH= triamcinolone esacetonide

3,6 MDa, per arrivare a 6 MDa e oltre con le formulazioni di AI cross-linkati (10).
Il cross-link è un processo che consente di legare tra di loro molecole di AI lineare per ottenere nuove strutture costituite da filamenti legati tra di loro e che, essendo dei veri e propri reticoli, hanno la consistenza di gel. Ciò conferisce loro tempi di emivita più lunghi e caratteristiche viscoelastiche ottimali e, di conseguenza, un effetto consistente su dolore e la funzionalità con un minor numero di infiltrazioni (11).

Dai dati di letteratura disponibili, sembra emergere che la somministrazione di AI cross-linkati si associ, principalmente, ad una funzione biomeccanica: quella di ripristinare la corretta lubrificazione e di assicurare la protezione delle articolazioni dagli stress meccanici (viscosupplementazione). Oltre all'azione "cuscinetto", questo tipo di acidi ialuronici si caratterizza per un'azione antalgica importante e duratura nel tempo riconducibile alla riduzione dell'attività delle fibre afferenti nocicettive della capsula articolare (12).

Al contrario, gli AI lineari mostrano un'azione prevalente di ripristino del metabolismo delle cellule sinoviali con normalizzazione della sintesi di AI endogeno (viscoinduzione) (13).

2) Dati di efficacia

Come per la terapia infiltrativa con glucocorticoidi, anche quella intra-articolare con acido ialuronico è una pratica molto diffusa nel trattamento sintomatico dell'osteoartrosi. Tuttavia, le raccomandazioni sono spesso contraddittorie **(tab.2)**, sia per l'eterogeneità degli studi selezionati che per la mancanza di un numero adeguato di trial clinici randomizzati. A ciò si aggiunge l'enorme diversità di acidi ialuronici presenti in commercio, ricordata in un recente studio italiano (13), legata a fattori molteplici quali la concentrazione, il tipo di molecola (lineare o cross-linked), il peso molecolare e l'articolazione in indicazione.

Ciò premesso, non mancano i dati di efficacia di questa pratica, come recentemente riaffermato da una metanalisi di 54 trial clinici randomizzati sull'impiego intra-articolare di AI verso placebo, dalla quale è emerso che l'efficacia dell'intervento di viscosupplementazione si manifesta in un periodo compreso tra le 4 settimane e i 6 mesi dall'ultima infiltrazione effettuata (14).

3) Dati di safety

Le formulazioni di acido ialuronico utilizzate per la viscosupplementazione sono relativamente sicure. A tal riguardo, una metanalisi che ha preso in considerazione diverse formulazioni approvate negli USA ha evidenziato che, in termini di safety, l'AI è paragonabile al placebo, anche con riferimento al rischio di eventi avversi seri (Δ rischio: 0,7%; IC95%= 0,2%-1,5%; p=0,12) (11).

Terapia Infiltrativa AI 03.indd 7 04/10/17 21:10

Razionale della terapia intra-articolare combinata a base di glucocorticoide aggiunto ad acido ialuronico

La terapia infiltrativa per l'osteoartrosi, effettuata con glucocorticoidi o con acido ialuronico, è in grado di alleviare il dolore associato a questa condizione e, di conseguenza, di migliorare la mobilità articolare di questi pazienti. Il pattern di insorgenza dell'effetto analgesico è però differente: mentre l'analgesia assicurata dagli steroidi insorge tempestivamente ed è di breve durata, quella ottenuta con le infiltrazioni di AI è più tardiva ma anche più duratura.

L'attenzione della ricerca si è focalizzata, allora, alla verifica dell'ipotesi se il raggiungimento dell'analgesia in questi pazienti potesse essere conseguito in modo più efficace aggiungendo all'AI un GC ad azione ancillare.

La scelta formulativa ha portato all'ottenimento di un prodotto costituito da un acido ialuronico cross-linkato e da triamcinolone esacetonide (TH), che si presenta come un gel viscoelastico stabile dall'aspetto leggermente opaco.

L'AI utilizzato è di origine batterica, è cross-linkato con bis-carbodiimide ed è presente nel prodotto finale ad una concentrazione di 22mg/ml. Tutte queste caratteristiche contribuiscono ad ottimizzare le proprietà viscoelastiche del prodotto e, di conseguenza, la sua azione di viscosupplementazione.

L'altro elemento presente è il triamcinolone esacetonide. Rispetto ad altri steroidi di sintesi, questa molecola, presenta una bassissima solubilità in acqua ed un residence time di circa 6 giorni (15). È noto che la solubilità in acqua di un composto (in questo caso lo steroide) è inversamente proporzionale al suo tempo di permanenza in articolazione. Infatti, più il composto è solubile, più facilmente diffonderà all'interno dei fluidi articolari che sono essenzialmente idrofili. La bassa solubilità in acqua del triamcinolone esacetonide potrebbe costituire un limite in merito alla sua biodisponibilità e, pertanto, esso è presente nel prodotto finito in forma micronizzata. Questo processo permette l'ottenimento di particelle di TH dell'ordine di qualche micron (≤ 10 micron), permettendo una maggiore superficie di solubilizzazione e un graduale e più efficace rilascio nei fluidi fisiologici. In questo modo il TH risulta uniformemente distribuito all'interno del gel di AI (di qui l'apparenza opaca del prodotto) e impedisce ogni tipo di interazione (sia a livello fisico che chimico) poiché le particelle micronizzate di TH sono sospese nel gel viscoelastico come fase solida distinta. Il TH è presente nel prodotto finito ad una concentrazione di 4,5 mg/ml e la sua azione è ancillare rispetto a quella dell'acido ialuronico, cioè permette di ridurre la componente flogistica (presente a bassi livelli anche nelle fasi non acute dell'osteoartrosi) creando le condizioni più idonee all'azione dell'acido ialuronico.

Meccanismo d'azione e efficacia

Considerando che l'acido ialuronico cross-linked agisce riducendo il dolore e migliorando la funzionalità attraverso la lubrificazione e l'azione di cuscinetto alle sollecitazioni meccaniche e che il TH, invece, possiede azione anti-infiammatoria ed assicura un sollievo a breve termine del dolore quando utilizzato per via intra-articolare, è plausibile supporre che l'azione del cortisone si esplichi in tempi rapidi e che quella dell'acido ialuronico si manifesti sul lungo periodo.

Terapia Infiltrativa AI 03.indd 8 04/10/17 21:10

Lo studio clinico che ha indagato l'efficacia e la sicurezza di questa combinazione ha arruolato un ampio numero di pazienti (368) affetti da osteoartrosi del ginocchio che sono stati suddivisi in tre bracci di trattamento: combinazione di AI e TH (149 pazienti), AI da solo (150 pazienti), placebo (69 pazienti).

L'outcome primario di efficacia era rappresentato dalla variazione del punteggio WOMAC (dominio "dolore") alla 12esima settimana dall'esecuzione del trattamento.

Tra gli outcome secondari, invece, vi erano le valutazioni globali dello stato di salute da parte dei pazienti e dei medici ricercatori, l'OMERACT-OARSI Responder Index e le variazioni dei punteggi WOMAC (quello totale e quello riferito ai domini "rigidità" e "funzione fisica") fino alla 26esima settimana dall'esecuzione del trattamento.

I partecipanti allo studio avevano un'età compresa tra i 40 e i 75 anni, un punteggio WOMAC (sottoscala "dolore") all'inizio dello studio ≥ 40 mm e ≤ 90 mm nel ginocchio interessati da OA e ≤ 30 mm nel ginocchio controlaterale (dati riportati su scala VAS da 0 a 100 mm).

Considerando l'outcome primario, dai risultati del trial è emerso un miglioramento significativamente maggiore del punteggio WOMAC (sottoscala "dolore") in tutti i time-point previsti nel gruppo sottoposto a terapia infiltrativa di combinazione rispetto al placebo **(fig.2)**. Il miglioramento percentuale dal basale alla 12esima settimana del punteggio WOMAC (sottoscala "dolore") è stato pari al 70% nel gruppo sottoposto a terapia infiltrativa di combinazione, al 52% nel gruppo placebo e al 64% nel gruppo sottoposto solo a VS.

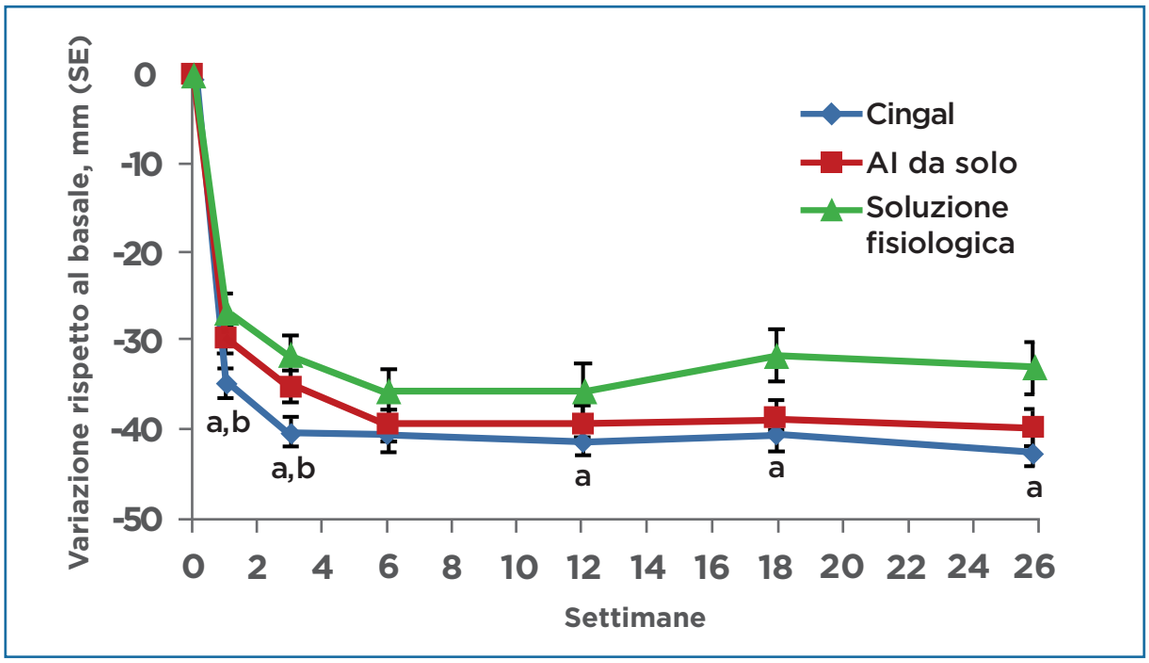

Figura 2 – Variazioni medie rispetto al basale del punteggio WOMAC (sottoscala "dolore") dopo trattamento con associazione steoide-acido ialuronico cross-linked, acido ialuronico cross-linked da solo o placebo nella popolazione ITT (intent-to-treat) dello studio. aP<0,01 vs. placebo; bP<0,05 vs. acido ialuronico da solo.

Terapia Infiltrativa AI 03.indd 9 04/10/17 21:10

A 26 settimane, il trend di miglioramento percentuale di questo punteggio si è sostanzialmente mantenuto, risultando pari, rispettivamente, al 72%, al 56% e al 65%. Quanto agli outcome secondari, la terapia infiltrativa di combinazione è risultata più efficace del placebo (per la maggior parte dei time point previsti dal protocollo dello studio) e rispetto alla sola VS (a 1 e 3 settimane) nel migliorare rispetto al basale i punteggi relativi alla valutazione globale dello stato di salute e i punteggi WOMAC (quello totale e quelli relativi ai domini "rigidità" e "funzione fisica") **(fig.3 a-d)** confermando l'azione rapida sul dolore nelle prime settimane e la permanenza dell'efficacia fino al completamento dello studio.

Questi dati confermano che l'efficacia del trattamento sia da attribuire al cortisone nelle prime settimane (differenza significativa a 1 e 3 settimane tra combinazione di AI e TH verso AI da solo) e che l'azione sul lungo periodo sia da attribuire all'acido ialuronico.

Degna di nota è stata l'osservazione che il 97% dei pazienti ha completato lo studio, a suggerire l'accettabilità del trattamento. Infine, lo studio ha confermato la sicurezza del prodotto in quanto l'incidenza di eventi avversi è risultata paragonabile tra i tre bracci di trattamento.

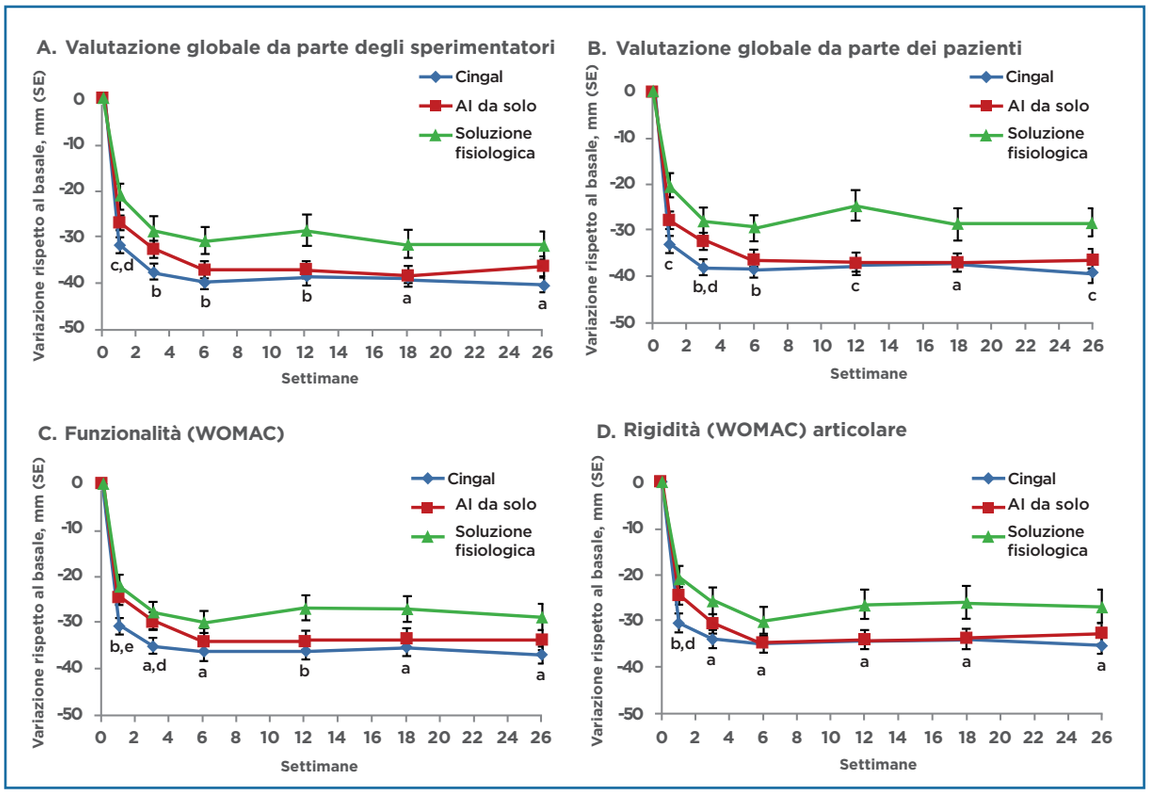

Figura 3 – Variazioni medie rispetto al basale relative alla valutazione globale dello stato di salute (A) da parte dello sperimentatore e (B) da parte del paziente e relative ai punteggi WOMAC (C) sottoscala "funzionalità" e (D) sottoscale "rigidità articolare".

Terapia Infiltrativa AI 03.indd 10 04/10/17 21:10

Conclusioni

Negli ultimi anni è andato sempre più consolidandosi il ruolo dell'infiammazione nell'insorgenza e nel mantenimento dell'osteoartrosi. Definita da sempre una patologia esclusivamente degenerativa della cartilagine, ormai viene sempre più spesso considerata una patologia in cui la componente infiammatoria sembra svolgere un ruolo fisiopatologico importante. L'osteoartrosi è caratterizzata da una componente infiammatoria di basso grado sempre presente. Esistono dei casi di riacutizzazione (poussé infiammatorie) caratterizzate da evidente gonfiore, aumento della dolorabilità e rigidità che richiedono un'azione mirata con corticosteroidi in monoterapia. In tutti quei casi in cui, al contrario, l'infiammazione sia presente in una forma meno importante o associata ad attività particolari (come ad esempio gli sportivi) può essere opportuno un trattamento mirato proprio su questa componente infiammatoria.

Mentre le infiltrazioni con steroidi (quando utilizzati da soli ed al dosaggio indicato in monoterapia) sono da preferire nei casi di infiammazione importante, il trattamento con acido ialuronico è invece da preferire nei casi in cui l'articolazione non presenta segni evidenti di flogosi ed ha lo scopo di ripristinare la corretta lubrificazione e di assicurare la protezione articolare dagli stress meccanici. Questo effetto biomeccanico, che comporta la riduzione del dolore e il miglioramento della funzione dell'articolazione colpita, sembra essere più spiccato nelle formulazioni di AI cross-linked. Il timing di comparsa dei benefici del trattamento infiltrativo con steroidi e acido ialuronico è sfasato nel tempo, essendo più tempestivo, ma di breve durata, nel primo caso e più tardivo ma sostenuto nel tempo nel secondo.

La palese differenza di comparsa dell'effetto, legata al diverso meccanismo d'azione dei due prodotti usati nell'infiltrazione, ha portato allo sviluppo di un prodotto costituito da un acido ialuronico cross-linkato e da un corticosteroide il triamcinolone esacetonide, ad azione ancillare. Quest'ultimo è presente nel prodotto finito in forma micronizzata in modo da essere uniformemente distribuito all'interno del gel viscoelastico di HA come fase solida distinta, garantendo la stabilità del prodotto. I dati di efficacia relativi al trattamento in monosomministrazione della combinazione di AI e TH hanno documentato una riduzione significativamente del dolore e della funzionalità articolare rispetto al placebo sia ad una settimana che dopo 3 settimane dall'iniezione intra-articolare, nonché dal mantenimento di questi benefici fino a 26 settimane di osservazione.

Questi dati confermano l'efficacia del prodotto sul breve periodo così come mostrato dalla riduzione significativa del dolore ad 1 e 3 settimane della combinazione rispetto al solo acido ialuronico e l'efficacia sul lungo periodo, che si mantiene significativamente inferiore rispetto al placebo per tutta la durata dello studio e che è tipica di un acido ialuronico cross-linkato. Infine, gli eventi avversi registrati nei due bracci di trattamento con attivo sono risultati del tutto sovrapponibili a quelli del placebo, confermando la sicurezza del trattamento.

Terapia Infiltrativa AI 03.indd 11 04/10/17 21:10

KEY POINTS

La combinazione di acido ialuronico cross-linkato e triamcinolone esacetonide (TH) è:

- → Una **sospensione viscoelastica stabile** in cui le particelle di TH sono micronizzate e distribuite uniformemente nel gel di acido ialuronico cross-linkato
- → **Efficace nel breve periodo**, in modo significativamente superiore rispetto al placebo ed al solo acido ialuronico
- → **Efficace sul lungo periodo**, determinando una riduzione significativa del dolore rispetto al placebo fino a 26 settimane
- → **Sicura sia sul breve che sul lungo periodo**
- → **Utilizzabile in monosomministrazione**
- → **Una sola infiltrazione per un'azione rapida e di lunga durata**

Bibliografia

1. Robinson WH et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2016 Oct;12(10):580-92.
2. Largo R et al. Glucosamine inhibits IL-1beta-induced NFkappaB activation in human osteoarthritic chondrocytes. Osteoarthritis Cartilage. 2003 Apr;11(4):290-8.
3. Gomez R et al. TLR4 signalling in osteoarthritis--finding targets for candidate DMOADs. Nat Rev Rheumatol. 2015 Mar;11(3):159-70.
4. (Necela BM et al Proc Am Thorac Soc 2004; 1: pp 239–246, 2004)
5. (Barnes PJ et al. Ann. Int. Med. 2003; 139: 359-370)
6. (Evans CH Nat Rev Rheumatol. 2014)
7. Goodman&Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th ed., McGraw Hill
8. Bellamy N et al. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev, 2006;(2):CD005328
9. Gossec L et al. Do intra-articular therapies work and who will benefit most? Best Practice & Research Clinical Rheumatology. Vol. 20, No. 1, pp. 131–144, 2006
10. Wernecke C et al. The Effect of Intra-articular Corticosteroids on Articular Cartilage: A Systematic Review. Orthop J Sports Med. 2015 Apr 27;3(5):2325967115581163.
11. Maheu E et al. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. Semin Arthritis Rheum. 2016 Feb;45(4 Suppl):S28-33.
12. Altman RD et al. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. BMC Musculoskeletal Disorders (2015) 16:321
13. Migliore A et al. Differences among Branded Hyaluronic Acids in Italy, Part 1: Data from In Vitro and Animal Studies and Instructions for Use. Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders 2016:9 89–101
14. Bannuru RR et al. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis--meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage. 2011 Jun;19(6):611-9.
15. (Derendorf H. Clin Pharmacol Ther. 1986)
16. Hangody L et al. Intraarticular Injection of a Cross-Linked Sodium Hyaluronate Combined with Triamcinolone Hexacetonide (Cingal) to Provide Symptomatic Relief of Osteoarthritis of the Knee: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Clinical Trial. Cartilage. 2017 May 1:1947603517703732. doi: 10.1177/1947603517703732. [Epub ahead of print]

Terapia Infiltrativa AI 03.indd 12 04/10/17 21:10

CINGAL®

La prima e unica combinazione di
acido ialuronico + corticosteroide
per un rapido sollievo dal dolore
che dura nel tempo,

in monosomministrazione

4 ml di prodotto
in una siringa da 5 ml
Euro 180,00

ABIOGEN
PHARMA

Abiogen Pharma S.p.A. - Dispositivo Medico CE 0120 - Materiale riservato agli operatori sanitari

CINGAL - ISTRUZIONI PER L'USO

322/00

NOME
Cingal, acido ialuronico cross-linkato con aggiunta di triamcinolone esacetonide ad azione ancillare

CONTENUTO
Cingal è una preparazione sterile fornita in una siringa di vetro monouso da 4,0 ml. Ogni ml di Cingal contiene 22 mg/ml di acido ialuronico cross-linkato (HA) e 4,5 mg/ml di triamcinolone esacetonide (TH) ad azione ancillare oltre a ingredienti inattivi. L'acido ialuronico presente in Cingal è ottenuto tramite fermentazione batterica e cross-linkato con un linkante chimico brevettato. Nota: il contenuto della siringa è sterile, il contenitore del prodotto non è sterile.

DESCRIZIONE
Cingal è una sospensione biancastra, opaca, sterile, monouso di un gel di acido ialuronico (HA) cross-linkato con aggiunta di un corticosteroide ad azione ancillare triamcinolone esacetonide (TH). Cingal è biocompatibile e apirogeno. L'HA crosslinkato e il TH in Cingal non interagiscono a livello fisico o chimico poiché le particelle micronizzate del TH sono sospese nel gel viscoelastico di HA e sono presenti nel prodotto come fase solida distinta.

APPLICAZIONE
L'acido ialuronico cross-linkato Cingal con aggiunta di triamcinolone esacetonide ad azione ancillare prevede una singola somministrazione intra-articolare all'interno delle cavità articolari dell'uomo allo scopo di alleviare i sintomi di osteoartrosi.

INDICAZIONI
Cingal è indicato come viscosupplemento o come sostituto del liquido sinoviale nelle articolazioni umane. Cingal è adatto per alleviare rapidamente e a lungo termine i sintomi delle patologie articolari come l'osteoartrosi. Cingal agisce a lungo termine alleviando i sintomi tramite lubrificazione e supporto meccanico, garantendo inoltre a breve termine un sollievo dal dolore grazie al triamcinolone esacetonide.

ISTRUZIONI PER L'USO
Cingal si inietta direttamente nello spazio articolare prescelto per mezzo di un ago ipodermico sterile e monouso di spessore idoneo. Il personale sanitario deve inserire l'ago sterile nella siringa Cingal con una tecnica asettica approvata dal centro sanitario. Le dimensioni dell'ago raccomandate per le iniezioni nel ginocchio sono 18-21 gauge. La scelta finale dell'ago per qualsiasi procedura è di competenza del medico. Il medico deve assicurarsi che l'ago sia penetrato correttamente nello spazio sinoviale dell'articolazione prima di iniettare Cingal.

CONTROINDICAZIONI
Cingal è composto da acido ialuronico cross-linkato, triamcinolone esacetonide e ingredienti inattivi. Le seguenti patologie preesistenti potrebbero comportare controindicazioni relative o assolute all'uso di Cingal:
• Ipersensibilità al principio attivo o a uno degli eccipienti contenuti in Cingal
• Infezioni preesistenti nell'area cutanea del sito di iniezione previsto
• Infezione nota nell'articolazione di riferimento
• Disturbi sistemici della coagulazione noti
Il triamcinolone esacetonide, la sostanza medicinale ancillare, è controindicato nei casi di:
• tubercolosi attiva
• cheratite da herpes simplex
• psicosi acuta
• micosi sistemiche e parassitosi (infezioni da strongiloidi)

PRECAUZIONI
Generali:
• Si raccomanda di osservare le normali precauzioni adottate per le iniezioni di sostanze nelle articolazioni.
• Si deve esaminare attentamente l'articolazione per rilevare l'eventuale presenza di liquido ed escludere la presenza di sepsi.
• L'iniezione di Cingal per lo scopo qui previsto deve essere eseguita esclusivamente da personale medico esperto nelle tecniche riconosciute per l'infiltrazione di sostanze negli spazi articolari.
• Fare attenzione a non riempire eccessivamente lo spazio sinoviale. Nelle piccole articolazioni, come ad esempio quelle delle mani, è necessario non più di 1 ml.
• Se durante la procedura aumenta il dolore, sospendere l'iniezione ed estrarre l'ago.
• Un aumento significativo del dolore unito a gonfiore localizzato, ulteriore riduzione della mobilità articolare, febbre e malessere sono possibili sintomi di artrite settica. Se si verifica tale complicanza e viene confermata la diagnosi di sepsi, si deve intraprendere un'idonea terapia antimicrobica.
• Esclusivamente monouso; il riutilizzo del contenuto della siringa potrebbe causare infezioni e una maggior probabilità di eventi avversi.
Triamcinolone esacetonide
• Il prodotto contiene una sostanza corticosteroide e pertanto si deve usare con cautela in pazienti affetti da:
- insufficienza cardiaca, patologia coronarica acuta
- ipertensione
- tromboflebite, tromboembolia
- miastenia grave
- osteoporosi,
- ulcera gastrica, diverticolite, colite ulcerosa, anastomosi intestinale recente
- patologie esantematiche
- psicosi
- sindrome di Cushing
- diabete mellito
- ipotiroidismo
- insufficienza renale, glomerulonefrite acuta, nefrite cronica
- cirrosi
- infezioni non trattabili con antibiotici
- carcinoma metastatico.
• Tutti i corticosteroidi possono aumentare l'escrezione di calcio.
• Non somministrare il prodotto per via endovenosa, intraoculare, epidurale o intratecale.
• Non eseguire l'iniezione intrarticolare in presenza di infezione attiva dell'articolazione o dell'area circostante.
• In modo particolare dopo l'iniezione si deve immediatamente alleggerire il carico sulle articolazioni compromesse per evitare un sovraccarico.
• Se durante la terapia il paziente manifesta gravi reazioni o infezioni acute, interrompere subito il trattamento e fornire le cure del caso.
• Prestare particolare cautela nel caso di esposizione a varicella, morbillo o altre malattie contagiose, dato che il decorso di specifiche patologie virali come varicella e morbillo potrebbe risultare particolarmente grave in pazienti trattati con glucocorticoidi. I soggetti che non hanno mai avuto infezioni da varicella o morbillo sono particolarmente a rischio. Nel caso tali individui vengano a contatto con malati di varicella o morbillo durante la terapia con triamcinolone esacetonide, si deve prendere in considerazione una cura profilattica come indicato.
• Si potrebbero verificare irregolarità del ciclo mestruale, mentre in donne postmenopausali sono state osservate perdite ematiche vaginali. Le pazienti devono essere informate di tale eventualità senza però scoraggiare indagini specifiche.
• Questo prodotto contiene sorbitolo. I pazienti affetti da rarissimi problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono usare questo prodotto.
• I glucocorticoidi possono causare l'arresto della crescita nei bambini. La sicurezza dell'uso di Cingal nei bambini non è stata determinata.
Interazione con altri prodotti medicinali
• Iniezione di amfotericina B e agenti che determinano la deplezione di potassio: monitorare i pazienti per ipopotassiemia (effetto additivo).
• Anticolinesterasici: l'effetto di agenti anticolinesterasici potrebbe essere antagonizzato.
• Anticolinergici (ad es. atropina): si potrebbe verificare un aumento della pressione intraoculare.
• Anticoagulanti, per via orale: i corticosteroidi possono aumentare o diminuire l'effetto anticoagulante. Per questa ragione, si devono attentamente monitorare i pazienti che assumono anticoagulanti orali e corticosteroidi.
• Antidiabetici (ad es. derivati della sulfanilurea) e insulina: i corticosteroidi possono aumentare i livelli di glucosio nel sangue. Si devono monitorare i pazienti diabetici, particolarmente all'avvio e all'interruzione del trattamento con corticosteroidi e quando si modifica il dosaggio.
• Antipertensivi, compresi i diuretici: la riduzione della pressione arteriosa potrebbe essere diminuita.
• Farmaci antitubercolotici: le concentrazioni nel siero di isoniazide potrebbero essere ridotte.
• Ciclosporina: se utilizzata in concomitanza, questa sostanza potrebbe causare un aumento dell'attività di ciclosporine e corticosteroidi.
• Glicosidi digitalici: la somministrazione concomitante potrebbe aumentare la possibilità di tossicità da digitale.
• Induttori enzimatici epatici (ad es. barbiturici, fenitoina, carbamazepina, rifampicina, primidone, aminoglutetimide): potrebbe verificarsi una maggiore clearance metabolica del triamcinolone esacetonide. I pazienti vanno tenuti sotto stretta osservazione per la possibile ridotta efficacia del triamcinolone esacetonide, il cui dosaggio va regolato di conseguenza.
• Ormone della crescita (somatropina): l'effetto di stimolazione della crescita potrebbe risultare inibito durante una terapia a lungo termine con triamcinolone esacetonide.
• Ketoconazolo: la clearance dei corticosteroidi potrebbe essere ridotta, con conseguenti effetti potenziati.
• Miorilassanti non depolarizzanti: i corticosteroidi possono ridurre o potenziare l'azione di blocco neuromuscolare.
• Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS): i corticosteroidi possono aumentare l'incidenza e/o la gravità di emorragia gastrointestinale e ulcera associate all'uso di FANS. Inoltre potrebbero ridurre i livelli di salicilato nel siero diminuendo quindi la loro efficacia. Al contrario, l'interruzione della somministrazione di corticosteroidi durante una terapia con dosi elevate di salicilato potrebbe provocare tossicità da salicilati. Si deve prestare particolare attenzione durante l'uso concomitante di acido acetilsalicilico e corticosteroidi in pazienti affetti da ipoprotrombinemia.
• Estrogeni, compresi i contraccettivi orali: potrebbe verificarsi un aumento di concentrazione ed emivita dei corticosteroidi e una diminuzione della clearance.
• Farmaci per la tiroide: si verifica una diminuzione della clearance metabolica di adrenocorticoidi nei pazienti affetti da ipotiroidismo e un aumento in quelli affetti da ipertiroidismo. Modifiche nelle condizioni della tiroide del paziente potrebbero comportare modifiche nel dosaggio degli adrenocorticoidi.

• Vaccini: quando si vaccina un paziente che sta assumendo corticosteroidi si potrebbero verificare complicazioni neurologiche e una riduzione della risposta anticorpale.
• Farmaci che prolungano l'intervallo QT o inducono torsione di punta.
• Si sconsiglia la terapia concomitante con triamcinolone esacetonide e agenti attivi antiaritmici di classe IA, quali disopiramide, chinidina e procainamide, o altri farmaci antiaritmici di classe II come amiodarone, bepridil e sotalolo.
• Si deve prestare estrema attenzione nel caso di somministrazione concomitante di fenotiazine, antidepressivi triciclici, terfenadina e astemizolo, vincamina, eritromicina e.v., alofantrina, pentamidina e sultopride.
• Si sconsiglia la somministrazione in combinazione con agenti che provocano disturbi elettrolitici quali ipopotassiemia (diuretici che riducono la concentrazione di potassio, amfotericina B e.v. e alcuni lassativi), ipomagnesiemia e grave ipocalcemia.
• Interazioni con gli esami di laboratorio - I corticosteroidi possono interferire con il test del nitroblu di tetrazolio per le infezioni batteriche, dando luogo a risultati falsi negativi.
• Si devono informare gli atleti che questo dispositivo medico con sostanza medicinale ancillare contiene un ingrediente (il triamcinolone esacetonide) che potrebbe indurre un risultato positivo nei test anti-doping.
Fertilita, gravidanza e allattamento
• La sicurezza di Cingal in donne in gravidanza o in fase di allattamento non è stata determinata.
• Fertilità, gravidanza e allattamento: il triamcinolone attraversa la placenta. I corticosteroidi sono risultati teratogenici negli esperimenti su animali. La rilevanza di questo dato per l'uomo non è nota con esattezza, ma finora l'uso di corticosteroidi non ha evidenziato una maggiore incidenza di malformazioni. Utilizzare il prodotto in gravidanza esclusivamente se il beneficio per la madre è decisamente superiore al rischio per il feto. Il triamcinolone esacetonide viene escreto nel latte materno, tuttavia non dovrebbe avere alcun effetto sul bambino alle dosi terapeutiche. Il trattamento con corticosteroidi potrebbe causare disturbi del ciclo mestruale e amenorrea.
Effetti indesiderati
Effetti associati all'acido ialuronico
L'acido ialuronico è un componente naturale dei tessuti del corpo. Cingal è attentamente testato per garantire che ogni lotto sia conforme agli attributi di qualità del prodotto. Dopo l'iniezione intrarticolare di preparazioni a base di acido ialuronico si sono occasionalmente osservati episodi da lievi a moderati di gonfiore e disagio temporanei. Quando si iniettano sostanze nelle articolazioni, sussiste un rischio di infezione.
Effetti associati al triamcinolone esacetonide
Per la valutazione delle reazioni avverse (ADR) sono utilizzati i seguenti termini in riferimento alla frequenza:
molto comune (≥1/10)
comune (da > 1/100 a <1/10)
non comune (da ≥ 1/1.000 a <1/100)
raro (da >1/10.000 a <1/1.000)
molto raro (<1/10.000)
non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Le reazioni avverse dipendono dal dosaggio e dalla durata del trattamento. Reazioni avverse sistemiche sono rare, ma potrebbero verificarsi in seguito a iniezione periarticolare ripetuta. Come per altre terapie intrarticolari a base di steroidi, è stata osservata soppressione adrenocorticale transitoria nella prima settimana dopo l'iniezione. Tale effetto viene potenziato dall'uso concomitante di corticotropina o steroidi orali.
Disturbi del sistema immunitario
Molto raro: reazioni di tipo anafilattico
Non noto: esacerbazione o mascheramento di infezioni
Disturbi endocrini
Non noto: irregolarità del ciclo mestruale, amenorrea e perdite ematiche vaginali postmenopausa; irsutismo; insorgenza di uno stato cushingoide; apoplessia pituitaria e adrenocorticale secondaria, soprattutto in periodi di stress (ad es. trauma, intervento chirurgico o malattia); diminuita tolleranza ai carboidrati; sintomi di diabete mellito latente.
Disturbi psichiatrici
Non noto: insonnia; esacerbazione di sintomi psichiatrici esistenti; depressione (talvolta grave); euforia; cambiamenti d'umore; sintomi psicotici
Disturbi del sistema nervoso
Raro: vertigini
Non noto: aumentata pressione intracranica con papilloedema (pseudotumor cerebri) normalmente dopo trattamento; cefalea
Disturbi della vista
Non noto: cataratta subcapsulare posteriore; aumento della pressione intraoculare; glaucoma
Disturbi cardiaci
Non noto: insufficienza cardiaca; aritmie
Disturbi vascolari
Molto raro: tromboembolia
Non noto: ipertensione
Disturbi gastrointestinali
Non noto: ulcere peptiche con possibile conseguente perforazione ed emorragia; pancreatite
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo
Molto raro: iperpigmentazione o ipopigmentazione
Non noto: difficoltà di guarigione delle ferite; pelle fragile e sottile; petecchie ed ecchimosi; eritema del viso; aumento della sudorazione; porpora; strie; eruzioni acneiformi; orticaria; eruzione cutanea
Disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Molto raro: calcinosi; rottura di tendini
Non noto: perdita di massa muscolare; osteoporosi; necrosi asettica della testa omerale e femorale; fratture spontanee; artropatia di Charcot
Disturbi renali e delle vie urinarie
Non noto: bilancio azotato negativo a causa di catabolismo proteico
Patologie sistemiche e condizioni del sito di somministrazione
Comune: le reazioni a livello topico comprendono ascessi sterili, eritema post-iniezione, dolore, gonfiore e necrosi al sito di iniezione.
Raro: un dosaggio eccessivo o una somministrazione troppo frequente delle iniezioni nel medesimo sito potrebbe causare atrofia sottocutanea locale, che, a causa delle proprietà del farmaco, si normalizza solo dopo diversi mesi.

MECCANISMO DI AZIONE
L'acido ialuronico (HA) è uno zucchero complesso appartenente al gruppo dei glicosaminoglicani. L'HA è un componente essenziale della matrice extracellulare e si trova in concentrazioni elevate nel liquido sinoviale delle articolazioni. L'acido ialuronico è biocompatibile per natura e il suo processo di degradazione segue un normale percorso fisiologico. L'HA è responsabile delle proprietà viscoelastiche del liquido sinoviale. Il liquido sinoviale delle articolazioni affette da osteoartrosi presenta una concentrazione inferiore di HA e un peso molecolare di HA ridotto rispetto a quello delle articolazioni sane.
Viscosupplementi a base di ialuronato di sodio si sono dimostrati ben tollerati nelle articolazioni sinoviali affette da osteoartrosi e agiscono per ridurre il dolore e migliorare la funzionalità tramite lubrificazione e supporto meccanico.
Il corticosteroide triamcinolone esacetonide ad azione ancillare svolge un'azione antiinfiammatoria per offrire un sollievo a breve termine del dolore quando utilizzato in un'iniezione intrarticolare di un'articolazione affetta da osteoartrosi.

INGREDIENTI
La sospensione sterile Cingal contiene i seguenti ingredienti:

Componente	**Quantità nominale (%)**
Acqua per preparazioni iniettabili	QB
Acido ialuronico (HA) cross-linkato	2,20%
Sodio fosfato dibasico	0,15%
Sodio fosfato monobasico, monoidrato	0,03%
Triamcinolone esacetonide	0,45%
Polisorbato 80	0,22%
Sorbitolo	5,30%
Totale	**100,00%**

CONSERVAZIONE E MANIPOLAZIONE
Conservare a una temperatura compresa tra 2 e 25°C. Evitare il congelamento. Prima di utilizzare Cingal il prodotto refrigerato deve essere portato a temperatura ambiente (tale processo richiede da 20 a 45 minuti circa).
ATTENZIONE: La vendita e l'utilizzo del presente dispositivo sono consentiti esclusivamente da parte o sotto la supervisione di un medico.

Identificativo di registrazione Banca Dati: 1436508
Codice CND: P900402
Dispositivo Medico CE 0120

1 siringa pre-riempita da 4 ml - Euro 180.00

www.terapiainfiltrativa.it