Dicembre 2018



Il giornale della

Terapia infiltrativa

M A G A Z I N E

Congress report

A.N.T.I.A.G.E.

Associazione Nazionale per la Terapia Intra-articolare dell'Anca con Guida Ecografica

Roma, 4-5 ottobre 2018



www.terapiainfiltrativa.it

Tl magazine 2018 A4 32pp 09.indd 1 13/12/18 15:52



Il giornale della

Terapia infiltrativa

M A G A Z I N E

TERAPIA INFILTRATIVA MAGAZINE

www.terapiainfiltrativa.it Testata depositata al Tribunale di Milano

EDITORE

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

DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano

COORDINAMENTO EDITORIALE

Nicola Casella

PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan www.franbe.it

STAMPA

Formagrafica - a Faenza Group Division

AVVERTENZE PER I LETTORI

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

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti 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.

INDICE

3

Le sfide nel campo della terapia intra-articolare

A. Migliore

10

Viscosupplementazione in medicina sportiva: le linee guida USA e quelle (in arrivo) italiane

G. Boni

15

La terapia infiltrativa nello sportivo over 50

A. Delle Sedie, P. Tamburrino

22

Primo PDTA ospedaliero per l'osteoartrosi e la terapia infiltrativa intra-articolare: l'esperienza della ASL CN2 di Alba

G Rando, S De Roberto, F Franzé

26

Impiego di Hylastan SGL-80 nell'artrosi di ginocchio severa di grado III: i risultati di una casistica italiana

Salvatore De Roberto

Le sfide nel campo della terapia intra-articolare

Highlights tratti della relazione del prof. **Alberto Migliore** Direttore UOS di Reumatologia, Ospedale S. Carlo Fatebenefratelli, Roma

Come in altri settori della medicina, anche nel campo della terapia intra-articolare delle osteoartrosi (OA) il trend è quello della personalizzazione della terapia, l'obiettivo da conseguire, più che con la ricerca del prodotto migliore, come ricerca del prodotto giusto, per il paziente giusto, nella corretta fase della malattia, da somministrare in modo appropriato.

Di qui l'importanza dei processi di tipizzazione dei diversi fenotipi e di caratterizzazione delle diverse fasi di malattia che affligge una determinata articolazione.

Questi processi sono dovuti all'eterogeneità che caratterizza l'artrosi, ai suoi diversi aspetti per i quali risulta necessario stratificare i pazienti, sia dal punto di vista clinico che per altre caratteristiche biochimiche, genetiche ed epigenetiche, prefigurando, nel prossimo futuro, l'utilizzo di biomarcatori idonei allo scopo.

Alla luce di queste premesse, il **prof. Alberto Migliore** ha voluto passare in disamina, nel suo intervento, le 10 sfide a suo parere più importanti che attendono l'evoluzione della terapia intra-articolare.

1) Nuovi prodotti per nuovi target terapeutici

I nuovi prodotti trovano un loro razionale in ragione dell'esistenza di molteplici target terapeutici nell'artrosi (sinovia, cartilagine, osso subcondrale, muscolo, tessuto adiposo).

Particolare attenzione, inoltre, viene riposta nei meccanismi di degradazione della matrice cartilaginea, a causa dell'infiammazione: non a caso, infatti, si ricorre alle infiltrazioni di corticosteroidi (CS) intra-articolari e di altre sostanze per limitarne i danni.

Combinazione di acido ialuronico e farmaci

L'acido ialuronico (AI), somministrato per via intra-articolare, è da tempo utilizzato nel trattamento della gonartrosi in ragione delle proprietà anti-infiammatorie e di viscosupplementazione (VS), ma la ricerca oggi è rivolta verso un'evoluzione del trattamento con solo AI, rivolgendo lo sguardo verso il suo impiego in combinazione con altri prodotti.

Ad esempio, uno studio italiano del 2013 (1), condotto in pazienti con gonartrosi, ha voluto saggiare l'ipotesi, suggerita da alcune evidenze sperimentali, secondo la quale l'AI, in combinazione con altri farmaci (clodronato - un bisfosfonato - e diclofenac - un FANS), si comporterebbe da deposito a lento rilascio, protraendo l'efficacia nel tempo dei due trattamenti.

Dai risultati è emerso che l'AI, da solo e in combinazione con clodronato o diclofenac, è in grado di determinare una riduzione significativa del dolore (punteggio medio VAS) a 3 e a 6 mesi dall'inizio del follow-up, ma anche che, a 6 mesi, l'associazione di AI con il clodronato è più efficace in termini

L'eterogeneità della patologia artrosica richiede un approccio clinico mirato al tipo di paziente.



13/12/18 15:52

MAGAZINE 3

TI magazine 2018 A4 32pp 09.indd 3

di miglioramento percentuale del punteggio VAS dolore, suffragando il razionale della terapia di associazione.

"Pertanto – sottolinea **Migliore** – la ricerca sulle possibili associazioni di farmaci con AI prosegue senza sosta, tenendo conto che l'AI, da solo, è in grado di ridurre fino al 40-60% della sintomatologia dolorosa e che le associazioni finora provate con PRP o collagene, non hanno fornito risultati altrettanto convincenti".

Impiego di estratti di cellule mesenchimali

La medicina rigenerativa si propone l'obiettivo di ridurre i sintomi del dolore associato alle patologie osteodegenerative, in modo da procrastinare il ricorso ad interventi chirurgici importanti, e riparare i danni tissutali da trauma o invecchiamento. Essa si basa sull'utilizzo di processi multicellulari in cui cellule staminali mesenchimali (MSC) hanno un ruolo essenziale nella rivascolarizzazione, fondamentale per la guarigione e riparazione del tessuto.

2) Le terapie intra-articolari sequenziali

La terapia del paziente artrosico si basa sull'impiego di trattamenti a lungo termine. Inoltre, deve tener conto del progressivo incremento dell'aspettativa di vita: "Se un paziente inizia a 50-60 anni a sperimentare sintomi artrosici – spiega **Migliore** – non è escluso che la terapia si protragga fino alla nona decade di vita".

Diventa inevitabile, a questo punto, prendere in considerazione l'opportunità di ricorrere a trattamenti ciclici e sequenziali nel tempo, e gli interrogativi relativi al modo migliore di gestire queste modalità di trattamento sono ancora molteplici e meritano approfondimenti doverosi (tab.1).

TABELLA 1

Impiego delle terapie sequenziali nella terapia intra-articolare dell'osteoartrosi: le questioni aperte

- → Steroidi e poi acido ialuronico, nelle prime fasi di flogosi
- → Regime di acido ialuronico 3-5 e poi un'iniezione one shot ogni 6-12 mesi
- → PRP e poi acido ialuronico in giovani pazienti o in uno stadio precoce di malattia
- → Associazione di collagene e acido ialuronico
- → Estratti cellulari di tessuto e poi AI o PRP o altro?

"È necessario – ha affermato **Migliore** – un approfondimento degli aspetti ancora sconosciuti o non sufficientemente indagati in quest'ambito, in grado di rispondere alle domande ancora insolute tramite un lavoro di gruppo che coinvolga medici e pazienti. È peraltro auspicabile una maggiore sensibilizzazione delle aziende del comparto sui problemi ancora insoluti derivanti dall'applicazione di questi schemi di trattamento, attraverso il finanziamento di studi indipendenti".

3) Predittori di risposta

Sono ben noti gli effetti benefici sulla sensibilità al dolore e/o il miglioramento funzionale in pazienti che eseguono iniezioni di AI. Tuttavia, restano ancora da individuare i fattori di risposta clinica.

In uno studio di **Altman**, pubblicato su **Cartilage** nel 2016 (2), che ha recensito i dati d'impiego di un AI lineare, somministrato in pazienti affetti da

gonartrosi, è emerso che l'AI è più efficace nei pazienti con lesioni radiografiche iniziali. È anche emerso, però, che i pazienti con lesioni radiografiche più avanzate si caratterizzano spesso per una miglior risposta con il secondo ciclo di terapia intra-articolare.

Anche l'obesità e la severità radiografica di malattia sembrano essere dei fattori predittivi di insuccesso terapeutico della VS in pazienti affetti da gonartrosi.

"Per quanto riguarda il trattamento dell'artrosi con infiltrazioni di steroidi – continua – non sono stati identificati predittori di risposta, quindi è necessario valutare altri potenziali predittori, tra cui il riscontro di iniezioni pregresse, il BMI, il disallineamento articolare, la presenza di atrofia muscolare e i fattori socio-economici".

Diverso è il discorso per il PRP, che, aggiunge **Migliore**, "...è indicato per pazienti con età inferiore a 60 anni, in caso di osteoartrosi iniziale e con un BMI< 30 e in caso di assenza di un cattivo allineamento delle estremità".

4) Biomarker

Si definiscono "biomarcatori" o "biomarker" degli indicatori obiettivi di processi biologici che rientrano nella fisiologia o nella patologia, o prognostici di risposta farmacologica agli interventi terapeutici effettuati. I biomarker hanno la potenzialità di ridurre la durata e i costi associati all'esecuzione di trial clinici e possono essere utili per migliorare la comprensione dei meccanismi patogenetici alla base dell'OA.

I biomarker, dunque, si differenziano, in ragione delle loro finalità d'impiego, in biomarker a fini investigativi, diagnostici, prognostici e di valutazione dell' efficacia dell'intervento (fig. 1) (3).

"Nel caso specifico dell'OA - spiega Mi**gliore** – tutte le strutture dell'articolazione coinvolta nel processo artrosico sono fonte di biomarker, in quanto coinvolte nel processo di malattia".

"Nel prossimo futuro – aggiunge – il loro sviluppo e quello dei farmaci sarà interdipendente in quanto i futuri progressi nella scoperta di nuovi farmaci per l'artrosi richiederanno nuovi e sensibili biomarkers per prevenire la progressione dell'artrosi e la risposta della terapia intra-articolare".

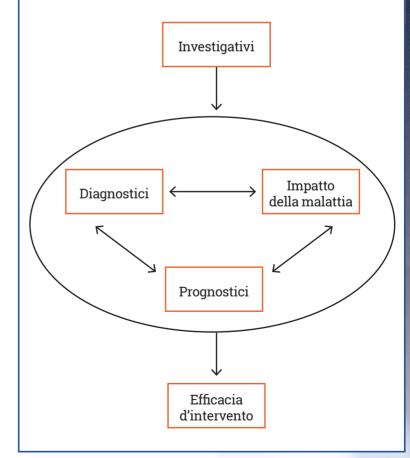
A questa domanda di biomarker risponderanno gli studi in corso di proteomica dei fluidi corporei (liquido sinoviale, siero e urine) e della cartilagine (tessuto cartilagineo, proteine condrocitarie, espianti di cartilagine) (4).

5) Nanotecnologia

Il successo degli studi proteomici nell'uomo sarà reso possibile dal ricorso alle nanotecnologie: mutuando da altre pratiche interventistiche che già prevedono il ricorso alle nanotecnologie, come la duttoscopia mammaria e la scialoendoscopia, è



in base alla finalità impiego



MAGAZINE 5

TI magazine 2018 A4 32pp 09.indd 5 13/12/18 15:52 possibile immaginare, in un futuro non lontano, il ricorso ad un'endoscopia nanotecnologica eco-guidata, in grado di vedere e prelevare, direttamente all'interno dell'articolazione, tessuti e frammenti da sottoporre ad analisi e a tipizzazione.

6) Migliorare l'accuratezza dell'infiltrazione intra-articolare

La viscosupplementazione eco-guidata, che prevede il ricorso all'ecografia durante l'esecuzione dell'infiltrazione, è una realtà consolidata da tempo.

Limitandoci alla letteratura più recente, uno studio di Kianmehr e coll, pubblicato su **International Journal of Rheumatic Diseases** (5), ha documentato la superiore efficacia della VS eco-guidata rispetto alla VS tradizionale, nel migliorare gli outcome clinici in pazienti con OA di grado severo (6), presumibilmente in ragione del fatto che la maggiore accuratezza di esecuzione dell'iniezione là dove è veramente necessaria è presupposto perché l'AI faccia il suo dovere nelle condizioni migliori.

"Già da tempo – ricorda **Migliore** – le assicurazioni americane spingono per la stesura di report dettagliati sulla tecnica infiltrativa adoperata, ritenendo di dover liquidare solo quelle prestazioni nelle quali la somministrazione di AI sia avvenuta in modo accurato. Non è pertanto difficile immaginare che, nel prossimo futuro, in ragione di contenziosi medico-legali, l'attenzione alla modalità di esecuzione del trattamento infiltrativo diventerà sempre più importante in presenza di prodotti molto costosi e/o di nuova generazione in caso di iniezione al di fuori dell'articolazione da trattare".

7) Delivery systems intra-articolari

La somministrazione ripetuta e costante di terapie iniettate localmente non è auspicabile sia per problemi di compliance che eventi locali associati al trattamento; queste terapie, pertanto, non sono giustificate se il beneficio è di breve durata.

Ciò premesso, è possibile ridurre il numero di iniezioni mediante le formulazioni a lento rilascio, che aumentano il tempo di permanenza dell'AI infiltrato all'interno dell'articolazione trattata.

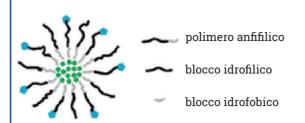
Il problema, però, non è di semplice soluzione: "La presenza di liquido sinoviale rende difficile somministrare prodotti idrofobici, in quanto non hanno la capacità di disperdersi all'interno dell'articolazione – spiega **Migliore** –. D'altro canto, le terapie idrofile possono essere più facilmente riassorbite dall'articolazione ma vengono eliminate da questa tramite gradienti di pressione che causano il flusso del liquido sinoviale".

"La ricerca nel settore, pertanto – continua – si sta indirizzando sulla sintesi di particelle per la somministrazione di prodotti per la terapia infiltrativa (microgel, microparticelle...), costituiti da polimeri sintetici e/o naturali per il rilascio ritardato di terapie locali: la loro piccola dimensione, infatti, consente di aumentare la diffusività e di ritardare la clearance dell'articolazione".

Allo stato attuale, sono presenti due tipologie di particelle (6):

- 1) Micelle
- 2) Dendrimeri

Le micelle sono strutture su scala nanometrica che comprendono polimeri anfifilici che si autoassemblano in solventi acquosi. La formazione di micelle è caratterizzata dall'auto-aggregazione in compartimenti idrofobici stabilizzati da una corona idrofila. Il nucleo delle micelle può essere utilizzato per caricare farmaci idrofobici o agenti di imaging (**fig.2**).



- agente terapeutico/di contrasto/agenti di imaging
- ligando target

Un esempio di micelle utilizzate per la veicolazione di prodotti utilizzati per la terapia infiltrativa è rappresentato dalle micelle polimeriche con un nucleo di cortisone, che consentono un rilascio del principio attivo controllato nel tempo.

Il dendrimero, invece, è un polimero a struttura ramificata e costituito da diverse generazioni di reti, con all'interno un core in cui risiede il prodotto. Man mano che i diversi strati vengono consumati, si ha il rilascio graduale del prodotto che risiede nel core della struttura.

I vantaggi derivanti dall'adozione di questo approccio sono molteplici: "In primo luogo – spiega **Migliore** – l'incapsulamento delle nanoparticelle sembra ideale per presentare agenti terapeutici nell'artrosi evitandone la rapida clearance. Inoltre, l'infiltrazione mirata di questi nanosomi può ridurre notevolmente la dose degli agenti terapeutici necessari, rendendo, quindi, il trattamento auspicato meno costoso e più sicuro".

8) Outcomes strutturali nell'OA

Quando si valuta l'efficacia di un trattamento per l'OA bisognerebbe tener presente non solo il miglioramento sintomatico ma anche l'inibizione della progressione strutturale di malattia.

È stato dimostrato, infatti, in uno studio prospettico della durata di 8 anni, che soggetti con progressione radiografica di malattia (restringimento della rima articolare >0,5 mm dopo 3 anni di follow-up, un valore che, se riscontrato dopo 2-3 anni, è stato suggerito come valore soglia indice di fallimento terapeutico) hanno probabilità maggiori di andare incontro ad intervento di sostituzione protesica nei 5 anni successivi rispetto a quelli che non presentavano tale progressione radiografica (7).

Le tecniche per visualizzare l'inibizione della progressione di malattia non mancano (RM, imaging a risonanza magnetica). Quello che manca ancora è una standardizzazione dei parametri utilizzati per la valutazione degli outcome strutturali nell'OA e, soprattutto, vanno raccolti dati che dimostrino che i prodotti utilizzati per la terapia infiltrativa nell'OA siano in grado di produrre non solo effetti sulla sintomatologia ma anche a livello strutturale.

I risultati di uno studio pubblicato nel 2014 su **Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc** avevano dimostrato come due cicli di terapia infiltrativa con AI dopo osteotomia fossero stati in grado di indurre significativi effetti strutturali e un aumento del volume totale della cartilagine in pazienti gonartrosici (8). Uno studio successivo condotto con tecniche di imaging a risonanza magnetica, invece, è stato in grado di documentare, dal confronto tra gli outcome strutturali pre- e post-trattamento con AI, solo un miglioramento degli outcome sintomatici ma nessun cambiamento in positivo della composizione della cartilagine (9), lasciando aperte ancora molte domande che suggeriscono la messa a punto di nuovi studi.

Figura 2

L'obiettivo delle nuove tecnologie è quello di aumentare ancora di più il tempo di permanenza dell'Al all'interno dell'articolazione trattata.

MAGAZINE 7

9) L'efficacia del trattamento precoce nell'early OA

L'artrosi è una malattia degenerativa cronica che colpisce prevalentemente le persone anziane ed è causa di dolore e disabilità associati a danno cartilagineo con alterazione dell'osso, del muscolo e della capsula articolare.

Sarebbe utile riconoscere la malattia sin dalle sue fasi iniziali, quando i sintomi sono poco frequenti e di ridotta intensità, in modo da poter modificare i fattori di rischio legati allo stile di vita e iniziare precocemente gli interventi terapeutici.

La mancanza di una definizione standardizzata e condivisa di "early OA" del ginocchio ha sollecitato la messa a punto, da parte del gruppo di studio "Artrosi" della Società Italiana di Reumatologia (SIR) di un documento, frutto di una Consensus, che ha sviluppato una definizione preliminare di questa condizione basata su alcuni criteri. Il lavoro di questa Consensus è stato recentemente pubblicato sulla rivista **Rheumatology International**. (10).

In attesa di nuovi studi che prendano in considerazione una definizione condivisa di early OA e focalizzando l'attenzione sulla terapia infiltrativa con AI, emerge, dalla letteratura attualmente disponibile proveniente da studi condotti su modello animale e da studi sull'uomo, che tale opzione di trattamento è maggiormente efficace quanto più iniziale è la fase di malattia.

Tra i fattori prognostici di successo della VS in pazienti affetti da OA dell'anca vi è lo stadio precoce di malattia (KL 1-2), identificato come fattore predittivo indipendente associato con "outcome VAS positivo" a 3 e a 6 mesi. Lo stadio precoce di malattia ed una durata di malattia inferiore ad un anno sono stati identificati anche come fattori predittivi indipendenti associati ad elevata soddisfazione del trattamento (11).

10) Costo-beneficio della terapia IA

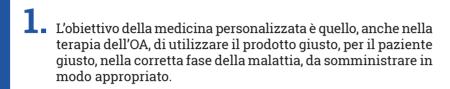
Ultimo aspetto che necessita dei dovuti approfondimenti, ma non per questo meno importante degli altri sopra citati, è quello della valutazione del rapporto costo-beneficio delle singole formulazioni utilizzate nella terapia intra-articolare. Tale valutazione, che deve tener conto di molteplici fattori, come indicato in **tab.2**, deve essere effettuata per ogni classe, per singolo prodotto di ogni classe e in base al tipo di articolazione trattata e non può essere eludibile in quanto, ancora oggi, sono scarse le conoscenze relative al beneficio effettivo di alcune terapie intra-articolari nel mondo reale.

"Questo gap di conoscenze – conclude **Migliore** – sarà colmabile nel prossimo futuro con la messa a punto di trial pragmatici che siano in grado di determinare l'impatto del singolo prodotto nella popolazione reale".

Ad oggi mancano parametri standardizzati per la valutazione degli outcome strutturali nell'OA

TABELLA 2
Fattori alla
base della
valutazione
costo-beneficio
delle terapie
intra-articolari
nell'osteoartrosi

- → Consumo di FANS
- Assunzione di analgesici
- → Qualità di vita
- → Miglioramento della funzionalità
- → Ritorno al lavoro
- → Riduzione dell'assistenza del care-driver
- → Aderenza
- → Eventi avversi
- Ritardo nella protesizzazione





- 2. Nel prossimo futuro, lo sviluppo di biomarker sarà interdipendente con quello dei farmaci
- 3. Le nanotecnologie miglioreranno il delivery intra-articolare dei prodotti utilizzati nel trattamento dell'OA
- Quando si valuta l'efficacia di un trattamento per l'OA, bisognerebbe tener presente non solo il miglioramento sintomatico ma anche l'inibizione della progressione strutturale di malattia.

Bibliografia

- 1. Palmieri B e al. Preliminary study of highly cross-linked hyaluronic acid-based combination therapy for management of knee osteoarthritis-related pain. Drug Design, Development and Therapy 2013:77–12
- 2. Altman RD et al. Analysis for Prognostic Factors from a Database for the Intra-Articular Hyaluronic Acid (Euflexxa) Treatment for Osteoarthritis of the Knee. Cartilage. 2016 Jul;7(3):229-37. doi: 10.1177/1947603515620890. Epub 2015 Dec 13.
- 3. Bauer DC et al. Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach. OsteoArthritis and Cartilage (2006) 14, 723e727
- 4. Hsueh H et al. Biomarkers and proteomic analysis of osteoarthritis. Matrix Biol. 2014 Oct;39:56-66. doi: 10.1016/j.matbio.2014.08.012. Epub 2014 Aug 30.
- 5. Kianmehr N et al. A randomized blinded comparative study of clinical response to surface anatomy guided injection versus sonography guided injection of hyaloronic acid in patients with primary knee osteoarthritis. Int J Rheum Dis. 2018 Jan;21(1):134-139. doi: 10.1111/1756-185X.13123. Epub 2017 Aug 9.
- 6. Kavanaugh TE et al. Particle Based Technologies for Osteoarthritis Detection and Therapy. Drug Deliv Transl Res. 2016 April; 6(2): 132-147. doi:10.1007/s13346-015-0234-2
- 7. Bruyer O et al. Three year joint space narrowing predicts long term incidence of knee surgery in patients with osteoarthritis: an eight year prospective follow up study. Ann Rheum Dis. 2005 Dec;64(12):1727-30. Epub 2005 Apr 20.
- 8. Chareancholvanich K et al. Increased cartilage volume after injection of hyaluronic acid in osteoarthritis knee patients who underwent high tibial osteotomy. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2014 Jun;22(6):1415-23. doi: 10.1007/s00167-013-2735-1. Epub 2013 Oct 27.
- 9. Van Tiel J et al. Delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRÍC) shows no change in cartilage structural composition after viscosupplementation in patients with early-stage knee osteoarthritis. PLoS One. 2013 Nov 6;8(11):e79785. doi: 10.1371/journal.pone.0079785. eCollection 2013.
- 10. Migliore A et al. The challenge of the definition of early symptomatic knee osteoarthritis: a proposal of criteria and red flags from an international initiative promoted by the Italian Society for Rheumatology. Rheumatol Int. 2017 Aug;37(8):1227-1236. doi: 10.1007/s00296-017-3700-y. Epub 2017 Apr 27.
- 11. Han SH et al. Prognostic factors after intra-articular hyaluronic acid injection in ankle osteoarthritis. Yonsei Med J. 2014 Jul;55(4):1080-6. doi: 10.3349/ymj.2014.55.4.1080.

MAGAZINE 9

Viscosupplementazione in medicina sportiva: le linee guida USA e quelle (in arrivo) italiane

Highlights tratti dalla relazione del dott. **Giovanni Boni** Medico dello Sport, presidente della Federazione Medico Sportiva Regione Umbria

L'American Medical Society for Sport Medicine (AMSSM) raccomanda l'utilizzo di acido ialuronico (AI) intra-articolare per i pazienti appropriati affetti da osteoartrosi (OA) del ginocchio.

Questo il *key message* proveniente da un position statement implementato dalla società statunitense di Medicina Sportiva, passato in disamina dal dott. **Giovanni Boni** presidente della Federazione Medico Sportiva della Regione Umbria.

La relazione è stata anche occasione per l'annuncio della prossima uscita delle Linee Guida della FMSI (Federazione Medico Sportiva Italiana) sull'impiego della terapia infiltrativa con guida ecografica in Medicina dello Sport, che verranno presentate ufficialmente nel corso del congresso annuale della Federazione, in programma per il mese di marzo del prossimo anno.

Osteoartrosi e Medicina sportiva: quale legame?

La pratica dell'attività fisica presuppone il coinvolgimento delle articolazioni, con conseguente sovraccarico ed usura nel tempo della cartilagine articolare. Questo è valido soprattutto per quelle discipline sportive dove si verifica il coinvolgimento ciclico di determinati distretti osteo-articolari (es: pallavolo, ciclismo, corsa – semplice o ad ostacoli – tennis).

"Gli atleti – spiega il dott. **Boni** ai nostri microfoni – sono dei "pazienti" ancora più esigenti rispetto ai pazienti normali. Se svolgono attività agonistica da professionisti, in particolare, di fronte ad eventi traumatici legati all'attività sportiva, chiedono al medico sportivo di porre in atto tutta una serie di misure atte a gestire correttamente il rapido ritorno all'attività agonistica, evitando di incappare nel doping, le cui conseguenza medico-legali e per l'atleta possono essere molto onerose".

Razionale di implementazione delle Linee Guida sull'impiego della terapia infiltrativa con acido ialuronico in Medicina Sportiva 1) L'esperienza USA (AMSSM)

La terapia infiltrativa con AI, in associazione con la fisioterapia, rappresenta oggi, nel campo della Medicina dello Sport, un mezzo valido in grado di contrastare i danni derivati dai ripetuti stress articolari e, quindi, un'innovazione nell'ambito della traumatologia sportiva, allargando gli orizzonti della viscosupplementazione (**tab.1**) (2-6).



La viscosupplementazione è un metodo che assicura un recupero veloce dell'atleta infortunato e una riduzione delle complicanze traumatiche in fase di recupero

Vantaggi della supplementazione in Medicina dello Sport

Riduzione del tempo di recupero dopo trauma osteoarticolare

Prevenzione del danno osteocartilagineo da stress articolare

Mantenimento dello stato di salute delle principali articolazioni coinvolte nel gesto atletico sportivo anche dopo la fine della carriera professionale

Efficacia nelle tendinopatie e in associazione con CS nell'epicondilalgia laterale

Inoltre, l'AI utilizzato per la VS, indipendentemente dal peso molecolare, non è incluso nella lista WADA (7) delle sostanze proibite perchè dopanti.

Nel corso degli anni, tuttavia, sono state pubblicate diverse LG sull'impiego di AI nell'OA, dalle quali sono emerse discrepanze in merito all'efficacia della VS.

Su queste premesse, la società di Medicina dello Sport statunitense (AMS-SM) ha pubblicato, nel 2016, un position statement, sulla base di una revisione autonoma della letteratura, finalizzato a mettere ordine tra le controversie relative al ricorso alla VS nella gonartrosi.

Cenni di implementazione del lavoro pubblicato da AMSSM

Ricerca sistematica della letteratura e criteri di inclusione metanalisi Nel passare al setaccio tutti i principali database bibliografici biomedici in uso, il gruppo di studio AMSSM ha preso in considerazione tutti i trial clinici randomizzati pubblicati tra il 1960 e il 2016 che avevano valutato l'efficacia della terapia intra-articolare con AI di diverso PM vs corticosteroidi e/o placebo in pazienti affetti da gonartrosi aventi un'età >60 anni e sottoposti a trattamento per almeno 6 mesi.

Perché lo studio venisse incluso nella successiva metanalisi, era necessario che i pazienti dei singoli trial fossero stati avviati ad interventi iniziali pre-trattamento quali la perdita di peso e lo svolgimento di attività fisica. Tra gli esercizi validi per l'inclusione nella metanalisi vi erano quelli di forza e di elasticità muscolare, nonché quelli di propriocezione, consigliati per combattere la debolezza muscolare, l'abilità articolare e il dolore, ovvero quelle condizioni che sono causa di disabilità funzionale nel paziente con OA.

"In Medicina dello Sport – puntualizza **Boni** – ci si focalizza esclusivamente sull'atleta (professionista o amatoriale); in realtà, un paziente con OA di 65 anni è affetto non solo dal problema artrosico, ma anche, più frequentemente, da diabete o patologia coronarica, per cui un'inibizione dell'abilità fisica in questo frangente lo espone ad un peggioramento del suo stato di salute su più fronti".

Scelta degli outcome e metanalisi "a rete"

Oltre al miglioramento degli indici algo-funzionali tradizionali (punteggio VAS, indice WOMAC), è stato valutato anche il tasso di risposta OME-RACT-OARSI come misura di valutazione del miglioramento del singolo paziente (e non della media in gruppo): tale outcome è in grado di stabilire quanti pazienti sono effettivamente migliorati a seguito del trattamento assegnato. Sul tasso di risposta OMERACT-OARSI sono state successivamente formulate le raccomandazioni d'impiego della terapia intra-articolare con AI nella gonartrosi.

Dalla ricerca sistematica della letteratura sono stati estrapolati 11 trial clinici che soddisfacevano i criteri di inclusione. Su questi, è stata successivamente condotta una metanalisi "a rete", in grado di fare controlli multipli indiretti, mettendo a confronto diverse formulazioni di AI con il trattamento intra-articolare con corticosteroidi o placebo.

MAGAZINE

Tabella 1

L'acido ialuronico utilizzato per la viscosupplementazione, indipendentemente dal peso molecolare, non è incluso nella lista WADA delle sostanze dopanti



Risultati principali e raccomandazioni implementate da AMSSM I risultati della metanalisi "a rete" hanno dimostrato che i pazienti sottoposti a VS con AI mostravano maggiori probabilità (+15% e +11%) di rispondere al trattamento, in base ai criteri OMERACT-OARSI, rispetto a quelli trattati rispettivamente con CS o placebo intra-articolari (p<0,05 per entrambi i confronti).

La metanalisi in questione, invece, non è stata in grado di documentare l'esistenza di differenze significative, in termini di risposta al trattamento, tra le diverse formulazioni di AI a PM ridotto o elevato rispetto alle iniezioni intra-articolari di placebo.

Alla luce dei risultati sopra enunciati, l'AMSSM **raccomanda** la VS per i pazienti di età > 60 anni con OA del ginocchio, o dell'anca, con indice K-L di grado II-III che soddisfano i criteri di OMERACT-OARSI, mentre la **suggerisce** solamente nei pazienti di età < 60 anni e con le stesse caratteristiche.

Gli estensori delle LG aggiungono anche che sono necessari maggiori studi per sciogliere le incertezze residue relative al beneficio clinico della VS in pazienti della fascia di età 40-60 anni (indipendentemente dal sesso di appartenenza), in ragione dei pochi dati d'impiego attualmente disponibili. Di qui la necessità di attendere i risultati di nuovi studi, prima di provvedere ad indicare raccomandazioni di trattamento in questi pazienti.

2) L'esperienza italiana in progress (ANTIAGE-FSMI)

È invece quasi in dirittura d'arrivo il progetto congiunto FMSI-ANTIAGE per l'implementazione di Linee Guida specifiche per l'impiego specifico in Medicina dello Sport della terapia infiltrativa con quida ecografica.

"L'implementazione di LG specifiche per il ricorso alla terapia infiltrativa eco-guidata in Medicina dello Sport risponde all'esigenza di dare risposta ad alcuni quesiti ancora oggetto di condotte non uniformi in questo campo (tab.2) – spiega Boni ai nostri microfoni ". Ciò anche alla luce dei possibili contenziosi di natura medico-legale che potrebbero insorgere, derivanti dall'adozione di condotte ritenute non appropriate perché non riconducibili a LG implementate da società scientifiche accreditate, alla luce della recente legge Gelli-Bianco sulla responsabilità professionale dei medici.

Un capitolo, tra i tanti, che sarà oggetto di queste LG, è quello derivante dall'impiego inappropriato di medical device che non sono farmacologicamente dopanti; è possibile, infatti, che anche una somministrazione

L'American Medical
Society for Sports
Medicine raccomanda la viscosupplementazione in
pazienti con più di 60
anni, affetti da OA di
ginocchio o anca

Tabella 2

Linee guida FMSI-ANTIAGE: alcune domande ancora aperte sull'impiego di AI e steroidi nell'atleta soggetto a trauma

- → Che tipo di acido ialuronico deve essere utilizzato? Alto o basso peso molecolare e in quale concentrazione?
- Quanto acido ialuronico, e quindi quanto volume, per ogni articolazione?
- Quando eseguire la viscosupplementazione? Durante l'allenamento, prima o dopo la competizione?
- Quale corticosteroide usare? Esiste una legislazione rigida per l'utilizzo del cortisone e va notificato: a livello intra-articolare e peritendineo può essere utilizzato, ma non a livello intratendineo, endovenoso, endorettale, o per via orale. Quando fare l'iniezione intra-articolare di steroide? Quanto volume utilizzare?
- → Cosa, come e quando somministrare la terapia infiltrativa con AI in bambini e adolescenti? Un pediatra farà parte del board di esperti per poter approfondire questo aspetto e dare delle indicazioni.
- Quanto tempo deve passare tra l'infiltrazione e l'inizio di una competizione atletica, e quanto tempo dopo una gara di alto livello si può ricorrere alla VS?
- → Dove eseguire la terapia intra-articolare? In ambulatorio, in clinica o in ambienti extra sanitari come gli spogliatoi?
- → Quali parametri valutare prima di porre indicazione alla VS: VAS dolore, range di movimento, disfunzione articolare, scale funzionali, imaging, esami di laboratorio?

frequente di sostanze non proibite da WADA possa configurare un illecito: "Gli atleti, infatti – aggiunge – sono responsabili della presenza di una sostanza appartenente alla lista WADA, di un suo metabolita o di un suo marker riscontrati nel campione analizzato".

"Nel trattare gli atleti professionisti – spiega **Boni** – noi medici dello sport abbiamo bisogno di avere dei comportamenti uniformi, che standardizzino, ad esempio il timing delle infiltrazioni, scongiurando eventuali accuse di doping. Ma allora, stando a questo tema: l'infiltrazione può essere eseguita appena prima di una competizione o può essere effettuata solamente durante la fase di preparazione atletica? Le nuove LG cercheranno di rispondere a queste domande".

"Ciò detto, però – aggiunge – le nuove LG in dirittura d'arrivo non si rivolgeranno solo ai medici sportivi che hanno in cura atleti professionisti, ma anche a quelli che curano pazienti che svolgono attività sportiva a livello amatoriale, nonché a tutte le figure professionali che praticano la terapia infiltrativa con guida ecografica (ortopedici, fisiatri, radiologi, reumatologi, neurologi, anestesisti). In questo modo ciascuno di questi professionisti, qualora di fronte ad un paziente che pratica attività sportiva, sarà in grado di gestire la terapia in modo appropriato, applicando regole di comportamento uguali per tutti dal punto di vista sanitario".

Il lavoro di implementazione di queste nuove LG è iniziato alla fine del mese di luglio di quest'anno, ha come coordinatore il prof. Alberto Migliore, affiancato da una steering committee di 10 Medici sportivi con esperienza in terapia infiltrativa con guida ecografica e da un board committee composto, su suggerimento di FMSI, da 20 specialisti di altissimo livello (quasi tutti direttori di Clinica Ortopedica o di Fisiatria, dislocati su tutto il territorio nazionale).

"L'implementazione di LG specifiche per il ricorso alla VS eco-guidata in Medicina dello Sport risponde all'esigenza di dare risposta ad alcuni quesiti ancora oggetto di condotte non uniformi in questo campo"



TI magazine 2018 A4 32pp 09.indd 13 13/12/18 15:52

Bibliografia

- Trojian TH et al. AMSSM Scientific Statement Concerning Viscosupplementation Injections for Knee Osteoarthritis: Importance for Individual Patient Outcomes. Br J Sports Med 2016;50(2):84-92
- 2. Axe JM et al. Sport Med Arthroscop 2013; 21(11): 18-22
- Shimizu M et al. J Orthop Sci. 2010; 15(1): 51-56
- 4. Jazrawi LM et al. Phys Sportsmed 2011; 39(2): 107-113
- 5. Fogli M. Simposio Tecnico FIDIA pag. 136 atti del Congresso Nazionale SIOT Roma 22-25 novembre 2014
 6. Boni G et al. Poster XXXII World Congress of Sports Medicine, Rome, 2012



- La VS, meglio se ecoguidata, associata alla riabilitazione, assicura un recupero veloce dell'atleta infortunato e una riduzione delle complicanze traumatiche in fase di recupero.
- 2. Il position statement dell'American Medical Society for Sports Medicine (AMSSM) raccomanda il ricorso ai criteri di risposta OMERACT-OARSI (considerati più attendibili) per monitorare la risposta individuale dei pazienti alla VS.
- 3. AMSSM raccomanda la VS per i pazienti di età > 60 anni con OA del ginocchio, o dell'anca, con indice K-L di grado II-III che soddisfano i criteri di OMERACT-OARSI, mentre la suggerisce solamente nei pazienti di età < 60 anni e con le stesse caratteristiche.
- 4. L'AI, indipendentemente dal PM, rappresenta il device di prima scelta nel trattamento dell'OA.
- 5. Le Linee guida congiunte FMSI-ANTIAGE, in corso di implementazione, cercheranno di rispondere ad alcune questioni ancora aperte sul fronte medico-legale, uniformando le pratiche di comportamento, onde evitare contenziosi medico-legali e migliorare gli outcome nei pazienti.

La terapia infiltrativa nello sportivo over 50

Highlights tratti dalle relazioni del dott. **Andrea Delle Sedie** (U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliera Pisana) e del dott. **Pasquale Tamburrino** (Ortopedico e Medico dello Sport, AUSL Frosinone)

I prolungati sforzi fisici legati all'attività sportiva, soprattutto nell'over 50, possono provocare danni alle strutture muscolo-scheletriche. In tale situazione, le articolazioni sottoposte a maggior stress meccanico vanno facilmente incontro alle modifiche tipiche dell'osteoartrosi con successivo dolore e limitazione funzionale.

"L'incidenza dell'OA varia a seconda la tipologia di sport. – spiega il dott. **Pasquale Tamburrino** – Nel gioco del calcio, lo sport più praticato a livello dilettantistico/amatoriale, questa incidenza è del 35%, mentre in maniera decrescente troviamo sport di salto, basket e volley al 19%, l'atletica al 16% e il nuoto al 15%" (1).

Da una metanalisi pubblicata lo scorso anno (2), è emerso come la prevalenza di OA del ginocchio e dell'anca vari a seconda del grado di attività sportiva (corridori professionisti: 13,3%; corridori amatoriali: 3,5%), e peggiori con l'inattività fisica e un'anzianità agonistica superiore ai 15 anni.

Uno studio italiano (3), invece, ha mostrato come il carico articolare incida in modo inequivocabile sull'incidenza di artrosi. Nello specifico, gli sport a elevato impatto articolare, svolti a livello professionistico e per periodi prolungati, provocano un incremento dell'incidenza di artrosi del ginocchio e della caviglia e di artrosi precoce.

È stato anche mostrato come, a parità di sport effettuato, l'incidenza di artrosi risulti pressochè raddoppiata negli atleti professionisti (4).

Fattori di rischio per l'artrosi

"Negli over 50, prolungati stress fisici legati all'attività sportiva possono provocare o accentuare lesioni alle strutture muscolo-scheletriche. In tale situazione – sottolinea **Tamburrino** – le articolazioni, in particolar modo dell'arto inferiore, vengono sottoposte a un continuo e ripetitivo overstress meccanico/funzionale, spesso non fisiologico, che va ad accelerare, in maniera progressiva, il già presente degrado dell'ambiente articolare".





TI magazine 2018 A4 32pp 09.indd 15 13/12/18 15:52

"Nello specifico – continua **Tamburrino** – sport di contatto/contrasto, rotazionali, di salto, rappresentano modelli gestuali e prestazionali che per la loro ripetitività diventano chiari fattori di accelerazione del processo di "invecchiamento" dell'unità muscolo tendinea e articolare. Questo è evidenziato da un preciso quadro clinico, che percepisce anche il caratterizzato da dolore articolare, generalmente diffuso, associato a una limitazione del movimento articolare che va a inficiare la regolare attività fisica".

Se vogliamo analizzare quello che esprime la letteratura scientifica la prevalenza di OA interessa in particolar modo le articolazioni del ginocchio e dell'anca. Questi siti anatomici richiedono uno studio clinico / terapeutico approfondito visto che rappresentano l'espressione biomeccanica dell'intera catena cinetica dell'arto inferiore. Mi preme ulteriormente sottolineare come ci sia una correlazione tra età, trauma e inizio del processo osteortrosico.

"Diventa quindi importante lo studio di eventuali infortuni pregressi. – continua il clinico – Atleti che a 20 anni incorrono in una meniscetomia, dopo pochi anni presentano già un quadro clinico rappresentativo di OA. Di conseguenza, lo stesso atleta a 50 anni presenterà un quadro di degrado evoluto dell'ambiente articolare di difficile gestione conservativa".

L'atleta over 50 si caratterizza anche per i non trascurabili processi fisiologici legati all'invecchiamento. Questi sono rappresentati, in particolar modo, dalla diminuzione della massa magra e dal decremento dei livelli di forza, soprattutto eccentrica. Per maggiore chiarezza devo precisare che l'invecchiamento, tende a ridurre i picchi prestativi dei test di forza dell'1-2% l'anno a partire dai 20-35 anni.

"Ad esempio, uno studio condotto dalla FIFA (5) – conclude **Tamburrino** – a cui hanno partecipato molti medici a livello europeo, ha evidenziato come le azioni dinamiche tipiche del gioco del calcio (corsa, salto, contrasto, dribbling) non siano necessariamente connesse allo sviluppo di artrosi nell'atleta di età inferiore a 40 anni. In assenza di fattori di rischio, predisposizione genetica, o infortuni pregressi, il rischio artrosico è annullato dall'efficiente forza muscolare, che migliora le competenze neuromotorie, e dal ridotto indice di massa corporea, che esercita un'azione protettiva sull'articolazione. Un trauma articolare acuto, invece provoca un danno macroscopico, con perdita dell'omeostasi e l'innesco di una cascata patologica infiammatoria, prodromici della condizione di artrosi precoce".

La terapia infiltrativa dello sportivo

L'infiltrazione di farmaci analgesici ed anti-infiammatori negli atleti è praticata da tempo in medicina sportiva, allo scopo primario di curare l'infiammazione e il dolore, ridurre i tempi di guarigione e/o diminuire il periodo di assenza dalle competizioni (sia a livello professionistico che amatoriale, sia pur con implicazioni medico-legali diverse).

La somministrazione di farmaci analgesici ed anti-infiammatori in Medicina dello Sport soggiace, negli atleti professionisti, ad alcune indicazioni, fornite da WADA, per il loro corretto impiego, perché non si configuri il reato di dopino.

È recente la disponibilità, anche nel nostro Paese, di una nuova combinazione a base di acido ialuronico (AI) cross-linked e corticosteroide (triamcinolone esacetonide), somministrata per via intra-articolare in un'unica somministrazione, in grado di assicurare un effetto analgesico tempestivo, oltre che antinfiammatorio.

La terapia infiltrativa con farmaci analgesici e anti-infiammatori si propone di curare l'infiammazione e il dolore, accelerare il tempo di guarigione e ridurre il tempo di assenza dalle gare



Di questo si è parlato prevalentemente nel corso di un intervento tenuto dal dott. **Andrea Delle Sedie** che ha passato in disamina le caratteristiche principali della nuova formulazione combinata.

Razionale della terapia di associazione

Da tempo è nota l'efficacia della terapia infiltrativa con AI o steroidi sul sintomo "dolore". Il pattern di insorgenza dell'analgesia è, però, diverso nella terapia intra-articolare con steroidi rispetto a quella con AI: come emerge dai risultati di una metanalisi, l'effetto analgesico è più pronunciato con gli steroidi, per risultare equivalente al trattamento con AI dalle 4 alle 8 settimane dall'inizio del trattamento (6).

Di qui il razionale della terapia di associazione: unire i due pattern di insorgenza dell'effetto analgesico, ipotizzando un'efficacia maggiore derivante dall'aggiunta di uno steroide all'AI.

Razionale di scelta dell'acido ialuronico cross-linkato nella terapia di associazione

"L'AI rappresenta uno dei più importanti componenti del corpo umano – spiega **Delle Sedie** –: è presente, infatti, in tutti i tessuti, induce la biosintesi endogena di AI e aggrecani a livello dei sinoviociti e dei condrociti; il suo impiego si associa ad un'azione antinfiammatoria, riducendo i livelli di alcune citochine pro-infiammatorie quali IL- β , TNF- α , IL- β , MMP-1, PGE2 e aumentando quelli di citochine anti-infiammatorie (TIMP-1)".

Gli AI disponibili per la terapia infitrativa garantiscono la loro azione protettiva a livello articolare (assorbendo gli stress meccanici), grazie a due qualità: la viscosità e l'elasticità.

La **viscosità** è la resistenza allo scorrimento.

L'**elasticità** è la capacità delle catene di AI sottoposte a una forza esterna di deformarsi per poi restituire l'energia immagazzinata sotto forma di energia elastica.

Il meccanismo d'azione degli AI è influenzato dal PM

Sono diversi gli studi in letteratura che hanno ipotizzato un'influenza del PM sul meccanismo d'azione degli AI somministrati per via intra-articolare (**tab.1**) e, scorrendo l'evoluzione temporale delle formulazioni che si sono succedute negli anni in terapia infiltrativa, è possibile osservare come si

Il meccanismo d'azione dell'AI è influenzato dal PM?

- In vitro (colture condrociti OA) si verifica un diverso comportamento biologico tra AI a basso ed alto PM
- \bullet AI con p.m. 500-1000 kDa più efficace nel ridurre gli indici di infiammazione sinoviale
- Solo AI a basso p.m. riduce gli effetti della IL-1 sulla sintesi di NO e PGE2.
- Entrambi i tipi di AI sono in grado di ridurre l'apoptosi indotta da NO

Maneiro E. et al. Clin Exp Rheumatol 2004

Il confronto tra AI a basso e alto PM cross-linked in pazienti con OA iniziale ha evidenziato una maggior efficacia del secondo nel ridurre MMP-2 e MMP-9 (implicati nella degradazione della matrice cartilaginea)

Hsieh Y, J of Orthop Res; 2007

... gli studi sull'analgesia hanno mostrato sia in vitro che su modello animale che maggiore è l'elastoviscosità, maggiore è l'effetto analgesico

Balasz EA, Cell Tuissues Organ 2003

La stimolazione dei nocicettori in condizioni normali ed in corso di artrite acuta sperimentale è inversamente proporzionale al PM dell'AI

Gomis A. Matthias P. Balazs E.A. et al. Arthritis & Rheumatism 2004



MAGAZINE

TI magazine 2018 A4 32pp 09.indd 17 13/12/18 15:52

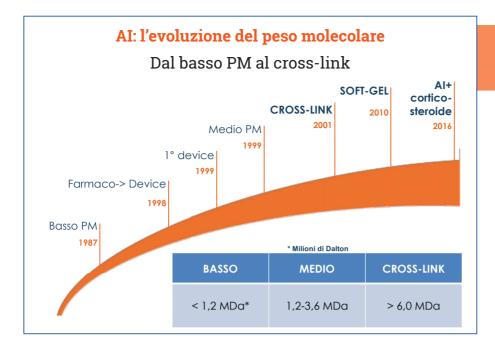


Figura 1

sia assistito, grazie all'aumento delle conoscenze sui meccanismi di azione degli AI e delle tecniche di produzione, ad un progressivo incremento del peso molecolare delle formulazioni e ad un parallelo diradamento del numero di infiltrazioni praticate (7) (fig.1).

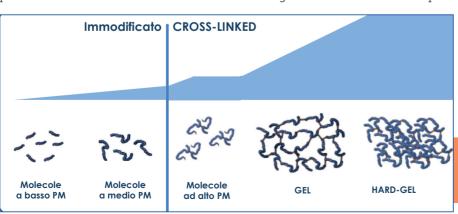
"Ciò – spiega **Delle Sedie** – in quanto è stato osservato che l'aumento del PM si lega in maniera direttamente proporzionale al tempo di permanenza dell'AI all'interno dell'articolazione".

"Dal punto di vista chimico – continua – si è passati, pertanto, dagli AI lineari (a medio-basso PM) agli AI cross-linked, realizzati mediante una tecnologia (cross-linking) che, consentendo di legare fra loro le catene di AI non modificato tramite ponti chimici, permette di aumentare notevolmente il PM degli AI (>6 MDa), nonché il tempo di permanenza nell'articolazione (fig.2-3)".

L'analisi dei dati di letteratura permette di evidenziare che l'AI può esercitare azioni di viscoinduzione o viscosupplementazione e che tali azioni dipendono dal PM.

"L'azione di **viscoinduzione** – spiega **Delle Sedie** – si esplica nell'interazione ottimale fra la molecola di AI e i recettori specifici (CD44, ICAM-1, RAHMM), manifestandosi, sembra, solo in un determinato intervallo di PM, compreso tra $0.5-4\times10^6$ Da".

"L'azione di **viscosupplementazione** dell'AI, invece – continua – è legata prevalentemente alle sue caratteristiche reologiche. Gli AI lineari sono pre-



Con il termine
di "viscoinduzione"
si indica la capacità
dell'Al a basso
PM di ripristinare
il metabolismo
delle cellule sinoviali
con normalizzazione
della biosintesi
di Al endogeno

Figura 2

AI e tempo di permanenza in articolazione

II GEL di Al cross-linkato ha un'emivita media di 7,8 giorni (6,2 – 8,8), ovvero circa:

- 4 volte > medio PM
- 8 volte > basso PM

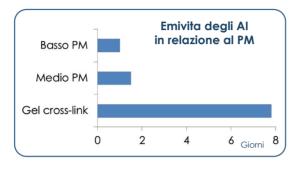


Figura 3

valentemente viscosi, mentre nei cross-linkati è presente anche una componente elastica che contribuisce in modo importante all'azione di protezione meccanica dell'articolazione. Nell'articolazione sana il liquido sinoviale è prevalentemente viscoso in condizioni di riposo, mentre, all'aumentare delle sollecitazioni meccaniche (corsa, salto, allenamento sportivo...) assume un comportamento prevalentemente elastico. Pertanto, è proprio la componente elastica che assume il ruolo chiave di proteggere l'articolazione quando è sottoposta a stress meccanici più intensi. In una persona anziana o in corso di osteoartrosi, la diminuzione della concentrazione e del peso molecolare dell'AI determinano una variazione delle proprietà reologiche del liquido sinoviale e, di conseguenza, una minore protezione articolare (1), in quanto l'AI ha perso la capacità di rispondere in modo efficace (aumento della componente elastica) alle sollecitazioni meccaniche".

Con il termine di "viscosupplementazione" si indica l'azione meccanica di lubrificazione articolare con ripristino delle condizioni viscoelastiche del liquido sinoviale.

Da ultimo, è stato anche evidenziato che l'AI cross-linkato, a differenza dell'AI lineare, crea una barriera protettiva isolante ("effetto cuscinetto") che «spegne» le fibre afferenti nocicettive della capsula articolare (8).

"Di recente – aggiunge **Delle Sedie** – è stata introdotta in commercio una combinazione di corticosteroide – il triamcinolone esacetonide (TH) – e un AI cross-linkato che ha una struttura tridimensionale tale da consentire l'aggiunta di un cortisonico in forma micronizzata".

Razionale scelta dello steroide nella terapia di associazione

Gli steroidi, come è noto, 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 AI, è importante ridurre la flogosi per ottimizzare l'effetto della viscosupplementazione.

Nell'ambito delle formulazioni di glucocorticoidi (GC) utilizzabili nell'osteoartrosi (OA), è possibile distinguere i GC ad azione rapida e quelli a lento rilascio (9). Tra i primi (ad azione rapida) i principali sono l'idrocortisone, con potenza relativa pari a 1 con rapida comparsa d'effetto 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 (9).

MAGAZINE 19

TI magazine 2018 A4 32pp 09.indd 19 13/12/18 15:52

La scelta di TH non è stata casuale ma ha tenuto conto della necessità di coniugare le esigenze di un elevato tempo di permanenza nell'articolazione da trattare con la ridotta solubilità in acqua, che impedisce il disperdersi del prodotto nei fluidi articolari, che sono tendenzialmente idrofili. Attraverso il processo di micronizzazione, che riduce le dimensioni delle particelle di TH, favorendone il graduale rilascio nei fluidi articolari, e che garantisce la stabilità del prodotto, è stato possibile aumentare la disponibilità dello steroide (10).

Considerazioni sull'efficacia della terapia di combinazione

Dai dati disponibili, è emerso che la prima terapia di combinazione disponibile a base di AI cross-linked e TH è in grado di ridurre in modo significativo il dolore rispetto al placebo sia ad una settimana che dopo 3 settimane dall'infiltrazione, mantenendo questi benefici fino a 26 settimane di osservazione (11).

Lo studio clinico che ha testato l'efficacia di questa terapia di combinazione ha anche documentato la safety del trattamento (incidenza eventi avversi paragonabili e rispetto alla monosomministrazione di AI e al placebo). Il dato di safety ottenuto è importante se si tiene presente il possibile rischio di condrotossicità osservato a seguito della somministrazione di steroide per infiltrazione a dosaggi più elevati e per lunghi cicli di trattamento, ragion per cui è consigliabile utilizzare lo steroide non più di 3-4 volte l'anno per trattare l'OA a carico di un'articolazione (5).

Nel commentare i dati di efficacia di questo device, il dr. **Delle Sedie** ha affermato, ai nostri microfoni che "...rispetto alla somministrazione di AI da solo, il trattamento combinato assicura una superiore efficacia analgesica che, risulta, al contempo, tempestiva e prolungata nel tempo".

"Ciò – continua – si spiega con l'effetto antinfiammatorio tempestivo dello steroide cosomministrato con AI e, al contempo, con la capacità dello steroide di proteggere l'AI dai processi di degradazione precoce a cui va incontro e che ne possano inficiare l'efficacia. Inoltre, la particolare formulazione in cui il TH è finemente disperso all'interno dell'AI con il processo di micronizzazione favorisce il rilascio dello steroide ed un'azione più "gentile" sulla cartilagine".

Non solo viscosupplementazione

Il dott. **Delle Sedie** ha peraltro ricordato come il device di combinazione abbia l'indicazione tipica di un AI cross-linked, ovvero quella di "viscosupplemento o come sostituto del liquido sinoviale nelle articolazioni umane".

"In realtà – aggiunge – non si può escludere un impiego di questa formulazione anche come viscoinduttore, in quanto i processi di degradazione ai quali va incontro anche l'AI cross-linked portano alla formazione di catene di PM inferiore che potrebbero essere in grado di indurre una stimolazione dei recettori per la sintesi endogena di AI".

In conclusione, la combinazione di AI cross-linked e TH è:

- **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
- · Sicura sia sul breve che sul lungo periodo
- **Utilizzabile in monosomministrazione** (una sola infiltrazione), in ragione della sua azione rapida e di lunga durata

La combinazione di AI cross-linkato e triamcinolone esacetonide, si caratterizza per un'azione rapida e di lunga durata, ed è in mono somministrazione



Il giornale

20



- Le articolazioni degli sportivi sono sottoposte a stress importanti e ripetuti.
- 2. Gli AI disponibili per la terapia infitrativa garantiscono la loro azione protettiva a livello articolare (assorbendo gli stress meccanici), grazie a due qualità: la viscosità e l'elasticità.
- L'aumento del peso molecolare è legato in maniera direttamente proporzionale al tempo di permanenza dell'AI all'interno dell'articolazione.
- 4. Gli AI cross-linkati si caratterizzano per una maggiore permanenza nel sito di infiltrazione, e un'azione prevalente di viscosupplementazione.
- 5. TH, in combinazione con AI cross-linkato, assicura, rispetto alla somministrazione di AI da solo, una superiore efficacia analgesica che, risulta, al contempo, tempestiva e prolungata nel tempo.
- La combinazione di AI cross-linkato e TH, grazie alla micronizzazione, assicura un'uniforme distribuzione dello steroide nello spazio intra-articolare, garantendo un'azione "più gentile" sulla cartilagine.
- Il corticosteroide micronizzato permette un'azione rapida e un pronto recupero dell'atleta.

Bibliografia

- Tran G et al. Br J Sports Med 2016 Dec;50(23):1459-1466.
 Vannini F et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2016 Jun;24(6):1786-96.
- 3. Alentorn-Geli E et al. Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy, 2017, 47(6):373-390
- 4. Harris K et al. J Athl Train. 2015 Jan;50(1):110-2.
- 5. Salzmann GM et al. Cartilage. 2017 Apr;8(2):162-172.
- 6. Bannuru RR et al. Arthritis Care & Research 2009;61(12):1704-1711
- 7. De Lucia O. Terapia infiltrativa con acido ialuronico: Hylastan SGL-80. JSA (2014):00-32-37
- 8. Gomis A et al. Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents. Arthritis Rheum. 2004; 50(1): 314-26
- 9. Goodman&Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th ed., McGraw Hill
- 10. Wernecke C et al. Orthop J Sports Med 2015 Apr 27;3(5):2325967115581163
- 11. 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]

MAGAZINI

Primo PDTA ospedaliero per l'osteoartrosi e la terapia infiltrativa intra-articolare: l'esperienza della ASL CN2 di Alba

Highlights tratti dal poster dei dott. **G Rando**, **S De Roberto**, **F Franzé** SOC Medicina Fisica e Riabilitativa. Ospedale San Lazzaro, ASL CN2 Alba, CN

È stata annunciata, mediante poster presentato nel corso dell'ultimo Congresso ANTIAGE a Roma, la prossima finalizzazione e adozione a livello ospedaliero – Ospedale San Lazzaro di Alba (CN) – di un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA), volto a standardizzare l'adozione della terapia infiltrativa intra-articolare per l'osteoartrosi (OA).

Il PDTA in questione — il primo, a conoscenza dei suoi autori, ad essersi focalizzato sulla terapia infiltrativa intra-articolare, "...nasce dalla necessità di individuare il paziente "tipo" candidabile a questa opzione terapeutica e di standardizzare il percorso di scelta del farmaco/device più appropriato per il singolo paziente, nonché le scale di valutazione per misurare i risultati ottenuti — ha affermato ai nostri microfoni il dott. **Salvatore De Roberto**".

Che cosa è un Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)?

I PDTA rappresentano la contestualizzazione di Linee Guida relative a una patologia o problematica clinica, in una specifica realtà organizzativa. Si tratta di modelli locali che, sulla base delle linee guida e in relazione alle risorse disponibili, consentono un'analisi degli scostamenti tra la situazione osservata e quella attesa, in funzione del miglioramento. Inoltre, i PDTA sono strumenti che permettono di delineare, rispetto a una patologia o un problema clinico, il miglior percorso praticabile all'interno della propria organizzazione.

Gli obiettivi di questi strumenti includono il garantire al paziente un percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale coerente con le indicazioni basate su prove di efficacia e il garantire equità ed omogeneità di accesso alle prestazioni attraverso l'identificazione di scenari clinici definiti, onde evitare prestazioni diagnostiche non finalizzate e percorsi specialistici ridondanti.

Perché un PDTA sull'adozione della terapia infiltrativa intra-articolare nell'osteoartrosi?

Negli ultimi anni varie società scientifiche internazionali hanno implementato Linee Guida per il trattamento della patologia artrosica nei vari distretti con la terapia infiltrativa intra-articolare a base di acido ialuronico (AI).



Dalla loro lettura, tuttavia, emergono numerose difformità, in parte viziate anche da errori metodologici (**tab.1**) (1).

Tutto ciò rende conto del perché ancora oggi, per diversi motivi, si sia ancora lontani da una gestione univoca dell' osteoartrosi.

Nonostante tali limitazioni, l'art. 5 della L. 24/2017 Gelli – Bianco, prevede la raccolta di specifiche linee guida anche per l'osteoartrosi da parte dell'Istituto Superiore di Sanità (Sistema Nazionale Linee Guida - SNLG): la loro ottemperanza è condizione necessaria per evitare eventuali contenziosi medico legali per imperizia.

In attesa di criteri metodologici standard per la messa a punto di LG sull'OA al fine di prevenire lo sviluppo di raccomandazioni contraddittorie, ci vengono incontro le conclusioni di una consensus nazionale Delphi di 136 esperti infiltratori italiani, recepita nel SNLG dell'Istituto Superiore di Sanità, che ha espresso delle raccomandazioni al riguardo, indicando che le infiltrazioni intra-articolari a base di acido ialuronico rappresentano una strategia terapeutica molto diffusa nella gestione dell'osteoartrosi, in grado di ridurre i sintomi e migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti. (tab.2)

Ciò premesso, gli obiettivi che hanno indotto l'ASL CN2 della regione Piemonte ad adottare uno specifico PDTA per l'OA e per la terapia infiltrativa intra-articolare sono stati quelli di identificare, in primis, uno strumento metodologicamente standardizzato, per migliorare l'operatività di tutti gli ambulatori, definendo obiettivi, ruoli, tempi e ambiti di intervento di ciascuno, al fine ultimo di garantire sicurezza ai pazienti (somministrando prodotti appropriati in modo appropriato) e agli operatori (limitando la possibilità di insorgenza di contenziosi medico-legali per la mancanza di percorso di comportamento codificati).

	ESCEO	OARSI	NICE	AAOS	EULAR	ACR	
Gonartrosi							
Cortisonici	R (STEP 2)	R	R	i	R (1B)	R (m)	
Acido Ialuronico	R (STEP 2)	i	NR	NR (f)	R (1B)	i	
Coxartrosi							
Cortisonici						R (m)	
Acido Ialuronico						i	

R= raccomandato; **NR**= non raccomandato; i: incerto. Nella parentesi vengono specificati i livelli di evidenza forniti da ciascuna linea guida, in base al metodo statistico utilizzato: "m" o B: moderato. "f": forte.

Tabella 1 Linee guida per il trattamento dell'OA: le differenze di raccomandazione esistenti

Tabella 2 Principali raccomandazioni emerse dalla Consensus Conference Paoloni et al. 2015

Raccomandazioni	Consenso (%)	
Le infiltrazioni intra-articolari sono utili nella gestione dell'OA medio-lieve	88,5	
Le infiltrazioni sono utili nell'OA di ginocchio	100	
Le infiltrazioni sono utili nell'OA di anca	69,2	
Le infiltrazioni di AI ad alto peso molecolare sono utili nell'OA di anca	82	
Le infiltrazioni di AI a medio peso molecolare sono utili nell'OA di ginocchio	69,2	
Le infiltrazioni di AI ad alto peso molecolare sono utili nell'OA di ginocchio	80,8	
Le infiltrazioni di AI cross-linkato sono utili nell'OA di ginocchio	70,6	
L'ambulatorio è una sede opportuna per effettuare infiltrazioni intra-articolari	91,8	
Gli effetti avversi maggiori sono rari (≥1/10.000 a <1/1.000)	82	
Gli effetti avversi minori sono rari (≥1/10.000 a <1/1.000)	69,2	
La guida radiologica/ecografica è utile per le infiltrazioni di anca	100	

MAGAZINE 23

Tappe fondamentali per lo sviluppo e la costruzione del PDTA

- → Scelta del problema di salute
- → Ricognizione dell'esistente
- → Costruzione del percorso ideale
- → Costruzione del percorso di riferimento e di confronto per valutare incongruenze e punti critici del percorso effettivo oggetto del nostro lavoro
- → Fase pilota per valutare la solidità assistenziale ed organizzativa dell'applicazione del percorso.
- → Correzione di azioni risultate non congruenti
- → Attuazione all'interno dell'Azienda del PDTA dell'osteoartrosi e della relativa terapia infiltrativa con monitoraggio ecografico

Quali sono le tappe fondamentali per lo sviluppo e la costruzione del PDTA?

Il processo di costruzione di un PDTA prevede alcuni momenti fondamentali (**tab.3**) (2):

1) Scelta del problema di salute e ricognizione dell'esistente

La scelta della problematica di salute, clinico organizzativa, da affrontare per la costruzione di un PDTA deve basarsi, secondo criteri di priorità, sull'analisi dei bisogni, analisi che deve essere contestualizzata in ogni realtà organizzativa. La ricognizione dell'esistente è pertanto mirata alla descrizione ed alla rappresentazione di quanto effettivamente succede ad un "paziente tipo" nel suo percorso di diagnosi e/o di terapia e/o assistenza nella specifica organizzazione aziendale e/o del SSR ("percorso effettivo").

2) Costruzione del percorso "ideale"

In parallelo alla costruzione del percorso effettivo o eventualmente il più presto possibile, devono essere ricercate le fonti di letteratura/EBM/EBN e le linee guida, relative al problema individuato, con lo scopo di definire le migliori pratiche professionali e gestionali e disegnare un "percorso ideale" che serva da riferimento e confronto per valutare incongruenze e punti critici del percorso effettivo oggetto di modifica e monitoraggio.

3) Costruzione del percorso "di riferimento"

Identificati i traguardi assistenziali e gli outcomes attesi il "percorso di riferimento" rappresenta, sulla base delle linee guida e EBM e del percorso ideale, la migliore sequenza temporale e spaziale possibile delle attività da svolgere nel contesto di una determinata situazione organizzativa e di risorse.

4) Fase pilota

La fase pilota ha l'obiettivo principale di valutare la solidità in ambito assistenziale e organizzativo dell'applicazione del percorso di riferimento aziendale, così come definito, ed eventualmente correggere le azioni che non risultino congruenti con il raggiungimento nell' Azienda/e Sanitaria/e di riferimento degli obiettivi prefissati. Gli aggiustamenti necessari sono finalizzati a garantire la fattibilità dell'applicazione del miglior PDTA che l'azienda può proporre ai suoi cittadini.

Durante questa fase diventa necessario identificare le aree di criticità, come l'impossibilità ad attuare o la necessità di inserire indicazioni o azioni diversamente da quanto descritto nel PDTA di riferimento.

Tabella 3

Le raccomandazioni a supporto della VS con Al sono contraddittorie per ragioni metodologiche. Le consensus sono utili quando gli aspetti di un trattamento/intervento terapeutico rimangono oggetto di discussione e controversie

Nella costruzione del PDTA per la terapia infiltrativa intra-articolare dell'OA sono stati affrontati e descritti nei loro contenuti i temi relativi all'"attuale situazione organizzativa", il "percorso ideale" e il "percorso di riferimento" per la gestione di questi pazienti

Il diagramma di flusso identifica

- → i soggetti preposti alla gestione di ogni singola attività
- → i componenti essenziali della struttura ambulatoriale di terapia infiltrativa intra-articolare
- → le scelte terapeutiche
- le procedure
- la cronologia
- la sequenza di attività
- gli snodi decisionali

5) Attuazione del PDTA all'interno dell'Azienda

Questa fase non deve prescindere dalla pianificazione di attività di verifica (dei risultati) e di riesame (a seguito emersione fatti nuovi). Lo strumento migliore per descrivere e rappresentare un PDTA è il diagramma di flusso (**tab.4**) (**fig.1**): Il diagramma di flusso è la rappresentazione grafica di un processo inteso come una sequenza di attività e snodi decisionali, realizzato secondo modalità standard in modo da rendere più semplice e immediata la comunicazione e la comprensione del processo a tutte le persone coinvolte.

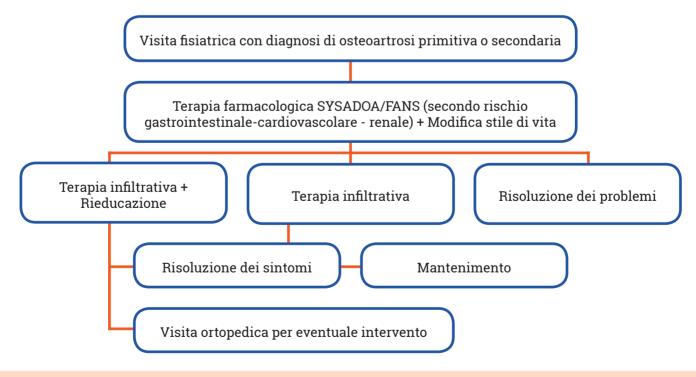
Tabella 4

Stato di avanzamento del progetto

"Il PDTA in questione sta passando dalla fase pilota alla messa a punto definitiva – ha dichiarato ai nostri microfoni il dott. **Giancarlo Rando**, co-autore, insieme al dott. **De Roberto** e al dott. **Franco Franzè** del progetto di implementazione di questo strumento di Medicina Organizzativa".

"Tale processo – ha aggiunto – si concluderà con l'accettazione di questo strumento da parte della nostra ASL di appartenenza. A questo punto, presumibilmente entro la primavera del 2019, il PDTA verrà pubblicato su una rivista comune alle società ANTIAGE, SIR e GUIDA".

Figura 1
Esempio diagramma di flusso di gestione terapia intraarticolare nell'osteoartrosi



Bibliografia

- 1. https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2017/11/Santilli_Vol_LineeGuida_MFR_parte-3.pdf
- 2. http://www.epicentro.iss.it/igea/raccolta/Allegati/Piemonte/RaccomandazioniPDTA-PIC_2007.pdf

MAGAZINE 25

Tl magazine 2018 A4 32pp 09.indd 25 13/12/18 15:52

Impiego di Hylastan SGL-80 nell'artrosi di ginocchio di grado III: i risultati a 2 anni di una casistica italiana

Highlights tratti dal poster del dott. **Salvatore De Roberto**, Fisiatra, ASL CN2, Cuneo

Le infiltrazioni intra-articolari di una formulazione cross-linked di acido ialuronico (Hylastan SGL-80) possono portare ad una riduzione significativa della sintomatologia dolorosa (espressa su scala VAS) e anche ad un recupero funzionale dell'articolazione in un'ampia casistica di pazienti affetti da gonartrosi di grado III.

È quanto emerge dall'esperienza di 2 anni e 6 mesi in una casistica di pazienti sottoposta a terapia infiltrativa con Hylastan SGL-80 presso l'Ambulatorio di Medicina Fisica e Riabilitativa dell'ASL di Alba (CN), presentata sotto forma di poster in occasione dell'edizione 2018 del congresso ANTIAGE, tenutosi recentemente a Roma, che ne suffragano sia l'efficacia d'impiego che la soddisfazione nei pazienti trattati.

Ruolo fisiologico dell'acido ialuronico a livello articolare: focus sul ginocchio

La gonartrosi rappresenta una delle cause più frequenti di dolore muscolo-scheletrico e di disabilità nella popolazione anziana. Essendo l'acido ialuronico il principale responsabile delle caratteristiche reologiche del fluido sinoviale, si assiste, in presenza di gonartrosi, ad una riduzione sia della concentrazione che del peso molecolare dell'AI che si traduce, in pratica, in una riduzione della viscoelasticità del liquido intra-articolare, con compromissione della lubrificazione e della protezione della cartilagine articolare nei confronti degli stress meccanici.

L'AI è costituito dall'aggregazione di unità disaccaridiche il cui numero determina la lunghezza della catena e, di conseguenza, il peso molecolare (PM). Le catene di acido ialuronico del liquido sinoviale di un'articolazione sana sono costituite, approssimativamente, da 12.000 unità disaccaridiche, con un peso molecolare (PM) medio di 6 milioni di Dalton. Quando l'articolazione è sottoposta a un movimento lento o senza carico, le catene di acido ialuronico hanno modo di allinearsi nella direzione del flusso e assumono le caratteristiche di un fluido viscoso, dissipando l'energia meccanica in calore. Quando l'articolazione è soggetta a impatti rapidi, invece, ad esempio durante la corsa, le molecole di acido ialuronico non riescono ad allinearsi e manifestano un comportamento elastico, agendo quindi da ammortizzatore (1).

L'azione dell'AI non si limita, però, alla correzione delle proprietà reologiche del liquido sinoviale, ma, come mostrano i dati di letteratura, all'efficacia del trattamento contribuiscono anche altre proprietà di questa molecola. Tra queste, spicca l'effetto anti-infiammatorio con riduzione delle citochine



Hylastan SGL-80 è formato da una miscela costituita per l'80% da un gel di hylastan e per il 20% da acido ialuronico liquido non modificato, lineare, a basso peso molecolare (0,9 – 1,3 milioni di Dalton)

pro-infiammatorie e aumento delle anti-infiammatorie, nonché un effetto anti-ossidante con riduzione delle quantità di radicali liberi dell'ossigeno.

Non tutti gli acidi ialuronici sono uguali: effetto del cross-linking

Gli AI ialuronici in commercio differiscono in base al PM, alla concentrazione e alla struttura molecolare. In pratica, è possibile distinguerli in due grosse categorie: gli AI lineari, con PM variabili tra 0,5 e 3,6 MDa, e quelli cross-linked, con PM superiori a 6 MDa (2).

È solo grazie all'impiego della tecnica del cross-linking che è stato possibile superare il limite dei 3,6 MDa di PM e produrre gel polimerici di dimensioni ancora maggiori (Soft-gel e Hard-gel) dove, nel cambiamento di stato da liquido a gel e con la formazione di un reticolo tridimensionale, l'AI non ha più un suo peso molecolare misurabile, ma assume caratteristiche di elasticità e viscosità molto più simili a quelle del liquido sinoviale sano e pertanto diverse da quelle degli AI lineari che assumono un comportamento prevalentemente viscoso (1).

L'AI cross-linkato rappresenta la categoria di acidi ialuronici sviluppata più recentemente rispetto alle forme lineari. La tecnologia del *cross-linking* ha permesso di aumentare il PM dell'acido ialuronico e, di conseguenza, il tempo di permanenza nell'articolazione, nonché le proprietà reologiche del prodotto finito.

Inoltre, con l'allungamento dei tempi di permanenza a livello articolare, può essere ridotto con successo il numero di iniezioni intra-articolari: stando ad un editoriale pubblicato nel 2016 (3), il numero raccomandato di iniezioni è, in media, pari a 5 per gli AI lineari con PM<1 MDa; a 3 per gli AI con range di PM "intermedio (1-3 MDa) e a 1 per gli AI cross-linked

Hylastan SGL-80: breve identikit della formulazione di acido ialuronico impiegata nella casistica real-world

Hylastan SGL-80 è un derivato dell'hylastan indicato per alleviare la sintomatologia dolorosa e per preservare la funzionalità articolare. Il trattamento con Hylastan SGL-80 si basa su un numero limitato di infiltrazioni intra-articolari, in quanto il cross-linking, prolungando il tempo di permanenza dell'acido ialuronico nella sede di iniezione, ne ritarda la degradazione; infatti, una singola infiltrazione ha un'efficacia dimostrata fino a sei mesi.

Hylastan SGL-80 è formato da una miscela costituita per l'80% da un gel di hylastan e per il 20% da acido ialuronico liquido non modificato a basso peso molecolare (0,9 - 1,3 milioni di Dalton). Lo ialuronato di sodio utilizzato nella preparazione è ottenuto da fermentazione batterica e l'agente utilizzato per il cross linking è il divinilsulfone. Il grado di cross-linking è bilanciato in maniera tale da donare al gel particolari requisiti di sofficità che conferiscono al prodotto caratteristiche reologiche uniche e facilitano l'infiltrazione.

I risultati dell'esperienza d'impiego presso l'ambulatorio di Medicina fisica e Riabilitazione dell'ASL CN2, sede di Alba (CN)

Nel poster presentato al Congresso sono stati riportati i risultati relativi agli effetti del trattamento con Hylastan SGL-80 nel biennio 2016-2018 in un gruppo di 180 pazienti (132 di sesso femminile e 42 di sesso maschile)

Le formulazioni
di AI cross-linkato
si caratterizzano
per un minor
numero
di infltrazioni
per ciclo terapeutico
rispetto agli
AI lineari

MAGAZINE 27

Tl magazine 2018 A4 32pp 09.indd 27 13/12/18 15:52

affetti da gonartrosi di grado K-L III, aventi un'età media di 67 anni, sottoposti ad un totale di 458 infiltrazioni al ginocchio eco-guidate.

Sono stati motivo di esclusione al trattamento la presenza di flogosi in atto. Inoltre, era richiesto il coinvolgimento del cardiologo curante per concordare l'esecuzione del trattamento in quei pazienti che erano sottoposti a terapia anticoagulante orale (vecchia-TAO – o nuova-NOA) o a doppia antiaggregazione.

A tutti i pazienti infiltrati, inoltre, si raccomandava riposo dell'articolazione trattata per almeno 36 ore e il ricorso alla crioterapia locale, se necessario.

Mentre 153 pazienti (su 180) sono andati incontro a trattamento bilaterale e in contemporanea, 74 sono stati sottoposti a 4 trattamenti distanziati tra di loro, all'incirca di 6 mesi.

Nel presentare i dati ai nostri microfoni, il dott. **De Roberto** ha sottolineato come "tra i pazienti che hanno ripetuto 4 volte l'infiltrazione, il punteggio medio VAS "dolore" sia passato da 7 a 2, mentre la media dell'indice algo-funzionale di Lequesne sia passata da 12 a 5 (T_0 intervista prima di cominciare la terapia - T_3 intervista prima della IV infiltrazione) (**fig.1**)".

"Inoltre – ha aggiunto il fisiatra – il grado di soddisfazione riportato è stato buono per tutti i pazienti dello studio e non si sono registrate reazioni avverse degne di nota, ad eccezione di qualche senzazione di tensione e/o pienezza dell'articolazione, scomparsa in poche ore".

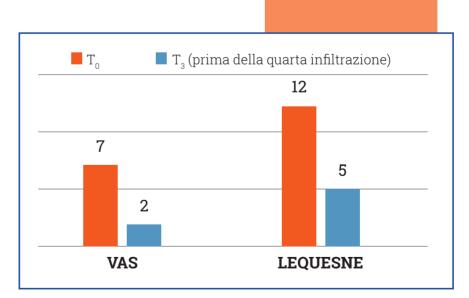
Nel commentare i risultati, il dott. **De Roberto** ha sottolineato come "i dati ottenuti suffraghino la capacità di Hylastan SGL-80 di ristabilire l'equilibrio del liquido sinoviale con un meccanismo di protezione articolare nel trattamento della gonartrosi".

"I vantaggi – continua il fisiatra – derivanti dall'impiego di questa formulazione, caratterizzata da un elevato tempo di permanenza all'interno dell'articolazione trattata e modalità di somministrazione basata su un numero limitato di infiltrazioni, consentono di prolungare nel tempo la durata dell'effetto analgesico limitando il numero di somministrazioni".

"Ciò – aggiunge **De Roberto** – non solo va incontro all'esigenza di massimizzare a lungo termine l'efficacia con un minor numero di iniezioni, ma anche di ridurre il rischio di complicanze come la sepsi, soprattutto in presenza di patologie concomitanti".

Da ultimo, il dott. **De Roberto** ha tenuto a sottolineare come i risultati ottenuti nella sua casistica di pazienti sottoposti a terapia intra-articolare siano stati ottenuti mediante procedura ecoguidata che, a suo parere, ha contribuito alla documentazione di efficacia e sicurezza del trattamento.

Hylastan SGL-80 massimizza l'efficacia con un numero ridotto di infiltrazioni



28

- Bibliografia

 1. De Lucia O. Terapia infiltrativa con acido ialuronico: Hylastan SGL-80. The Journal of Sport and Anatomy (2014):00-32-37
- 2. Migliore A et al. Differences among Branded Hyaluronic Acids in Italy, Part 1: Data from in Vitro and Animal Studies and Instructions for Use. Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disord, 2016



- 2. Gli AI si dividono in lineari e cross-linked. Il cross-linking aumenta il tempo di permanenza di AI a livello articolare e riduce il numero di somministrazioni.
- 3. Hylastan SGL-80 è un soft-gel costituito per l'80% da un gel di hylastan e per il 20% da acido ialuronico liquido non modificato a basso peso molecolare.
- Hylastan SGL-80 è risultato efficace e sicuro in pazienti con gonartrosi sottoposti a 4 cicli di trattamento a cadenza semestrale in uno studio della durata di 2 anni.

MAGAZINE 29

TI magazine 2018 A4 32pp 09.indd 29 13/12/18 15:52

Guarda le **foto** più belle del Congresso A.N.T.I.A.G.E.

Inquadra il QR code con l'apposita APP dal tuo smartphone.





in alternativa digita sul tuo browser questo indirizzo: https://www.terapiainfiltrativa.it/photo-gallery?album=6112

Guarda i **video** del Congresso A.N.T.I.A.G.E.

Inquadra il QR code con l'apposita APP dal tuo smartphone.





in alternativa digita sul tuo browser questo indirizzo: http://www.terapiainfiltrativa.it/antiage-2018

Entra anche tu nella Community dei Medici Infiltratori italiani. Non puoi mancare!





www.terapiainfiltrativa.it



5 motivi per iscriversi

- → Una pagina a lei dedicata sul sito web Terapiainfiltrativa.it
- → Un modo facile per essere trovati dai pazienti
- → Farà parte della prima community dei medici infiltratori
- → Per iscriversi bastano solo tre minuti
- Un servizio gratuito
 - 3 minuti per iscriversi
- Vai sul sito www.terapiainfiltrativa.it
- Compila il modulo online

31

LA SCELTA CHE FA LA DIFFERENZA



ACIDO IALURONICO CROSS-LINKATO + TRIAMCINOLONE ESACETONIDE

Jonexa

80% Acido Ialuronico cross-linkato
+ 20% Acido Ialuronico lineare a basso peso molecolare

