Supplemento n. 02/2019 di www.terapiainfiltrativa.it

il giornale della Terapia Infiltrativa
Notizie, interviste, approfondimenti

Congresso ISIAT 2019

Lisbon 3-5 October 2019

www.terapiainfiltrativa.it

Terapia Infiltrativa 04.indd 1 02/12/19 11:54

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

Prossime Linee Guida FMSI sulla terapia intra-articolare in Medicina dello Sport 4

Osteoartrosi e "window of opportunity" 5

Ruolo della biopsia sinoviale nel follow-up dell'osteoartrosi 7

Come e quando ripetere un trattamento di viscosupplementazione? 9

FANS orali a confronto o in combinazione con trattamenti intra-articolari per la gestione dell'osteoartrosi 11

Focus sulla terapia di combinazione a base di acido ialuronico cross-linkato e di triamcinolone esacetonide 12

Acido ialuronico cross-linkato combinato con triamcinolone esacetonide nei pazienti con osteoartrosi gleno-omerale 13

Terapia Infiltrativa 04.indd 2 02/12/19 11:54

Introduzione

Si è tenuta a Lisbona la quinta edizione del congresso ISIAT (International Symposium on Intra-Articular Treatment), un evento di aggiornamento sulle ultime ricerche e applicazioni cliniche nell'ambito del trattamento intra-articolare, ben noto ai professionisti della salute coinvolti nell'ambito della terapia infiltrativa.

Nutrita la partecipazione di medici italiani e stranieri al Congresso, tra cui reumatologi, fisiatri, ortopedici e medici dello sport.

Le tematiche di questa edizione del congresso ISIAT, affrontate nelle relazioni che si sono succedute durante l'assise congressuale, hanno ruotato intorno a 3 concetti considerati basilari nell'esecuzione della terapia infiltrativa, che suffragano: 1) l'importanza di un trattamento precoce 2) la ripetizione dello stesso in cicli e 3) la sua personalizzazione.

Pertanto, è stata sottolineata la necessità di individuare a livello temporale, nel caso dell'osteoartrosi, una "finestra di opportunità" per trattare questi pazienti il più precocemente possibile, appena si manifestano i sintomi, in modo da poter raggiungere un miglior controllo della malattia.

Con riferimento alla ripetizione della terapia infiltrativa, ne è stata ribadita la necessità in ragione della cronicità dell'osteoartrosi: questo è il fermo convincimento di EUROVISCO (European Viscosupplementation COnsensus Group), che sottolinea la necessità di migliorare, sia nella classe medica che tra i pazienti, la consapevolezza dell'importanza della ciclicità del trattamento infiltrativo, al fine di migliorarne le performance.

Passando alla personalizzazione della terapia, la farmacologia mette a disposizione, oggi, molte formulazioni di acido ialuronico (AI) e di corticosteroidi per la terapia intra-articolare dell'osteoartrosi (OA). Sta, pertanto, alla sapienza del professionista scegliere il prodotto adatto per ogni singolo paziente.

Si è parlato anche dell'importanza di trattamenti combinati, ad esempio associazioni di steroidi con acido ialuronico, che sfrutterebbero il duplice effetto di una rapida insorgenza dell'effetto antidolorifico (unito all'azione antiinfiammatoria) con l'azione di viscosupplementazione dell'acido ialuronico.

Le combinazioni sopra descritte sono state oggetto di discussione anche nell'ambito di una Tavola Rotonda che ha affrontato, in modo più ampio, le modalità attraverso le quali sostituire o combinare il trattamento orale con la terapia infiltrativa.

Durante la discussione è stata ribadita l'importanza di un trattamento iniziale con steroidi in presenza di edema infiammatorio importante, oppure come, in presenza di infiammazione subclinica, il beneficio sui sintomi può derivare dalla somministrazione contemporanea di AI e steroidi.

Infine, sono state presentate da parte della Federazione Medico Sportiva Italiana (FMSI) le prime Linee Guida (LG) specifiche nazionali per l'impiego in Medicina dello Sport della terapia infiltrativa con guida ecografica.

L'implementazione di LG specifiche per il ricorso alla terapia infiltrativa ecoguidata in Medicina dello Sport – frutto del lavoro congiunto FMSI-ANTIAGE (Federazione Medico Sportivo Italiana - Associazione Nazionale per la Terapia Intra-articolare dell'Anca con Guida Ecografica) - risponde all'esigenza di dare risposta ad alcuni quesiti ancora oggetto di condotte non uniformi in questo campo.

L'obiettivo di questa pubblicazione è quello di offrire al professionista della salute coinvolto a diverso titolo nell'ambito della terapia infiltrativa una breve rassegna di alcuni dei temi trattati nel corso del congresso, affinché possa essere aiutato a fare maggiore chiarezza sull'argomento.

Sperando di essere riusciti nell'intento, auguriamo una buona lettura!

Prof. Alberto Migliore

Terapia Infiltrativa 04.indd 3 02/12/19 11:54

Prossime Linee Guida FMSI sulla terapia intra-articolare in Medicina dello Sport

Dott. Giovanni Boni
Medico dello Sport, presidente della Federazione Medico Sportiva regione Umbria

Introduzione

Sono prossime alla pubblicazione sulla rivista **Medicina dello Sport** – organo ufficiale della Federazione Medico Sportiva Italiana – le prime Linee Guida (LG) specifiche nazionali per l'impiego in Medicina dello Sport della terapia infiltrativa con guida ecografica.

L'implementazione di LG specifiche per il ricorso alla terapia infiltrativa ecoguidata in Medicina dello Sport – frutto del lavoro congiunto FMSI-ANTIAGE - risponde all'esigenza di dare risposta ad alcuni quesiti ancora oggetto di condotte non uniformi in questo campo.

Breve panoramica argomenti trattati

Passando brevemente in rassegna i temi che saranno oggetto di queste LG di prossima pubblicazione, si parlerà innanzi tutto di viscosupplementazione, con considerazioni sia sulla tipologia degli acidi ialuronici utilizzati attualmente (diversi in base al peso molecolare e alla presenza di cross-linking o meno), che sui volumi di preparato da iniettare e sull'opportunità di ricorrere o meno a trattamenti in monosomministrazione o basati su iniezioni multiple.

Verrà, poi, affrontato il tema della terapia con steroidi intra-articolari, particolarmente rilevante ai fini della Medicina dello Sport in quanto, secondo l'Agenzia Internazionale contro il Doping (WADA: World Anti-Doping Agency) è proibito l'impiego di tutti i corticosteroidi per via orale, endovenosa, intramuscolare e rettale, mentre ne è consentito l'uso per via intra-articolare.

Saranno oggetto di discussione e di indicazioni anche altre opzioni di terapia infiltrativa già disponibili, come l'impiego di PRP – plasma ricco di piastrine – e il ricorso all'ozonoterapia (due interventi non inclusi nella lista WADA delle sostanze dopanti) come pure l'impiego di collagene.

Un argomento trattato di particolare rilevanza in queste LG sarà quello del timing corretto delle infiltrazioni, ovvero la risposta alla domanda sul tempo necessario che deve intercorrere tra una infiltrazione e l'inizio di una competizione atletica, nonché quello del timing corretto da osservare per consentire il ritorno alle attività sportive senza incorrere nel rischio di doping.

Tra i temi più squisitamente tecnici affrontati da queste LG, legati all'esecuzione della terapia infiltrativa, vi saranno quello delle precauzioni da adottare per la corretta esecuzione dell'infiltrazione, dell'importanza della guida ecografica e della valutazione di parametri clinici e non clinici per decidere l'inizio della terapia intra-articolare. A quest'ultimo riguardo, saranno esaminate le procedure diagnostiche cliniche e strumentali di laboratorio e di imaging da eseguire prima delle terapie iniettive intra-articolari.

Infine, verrà discussa, alla luce delle evidenze disponibili, l'esistenza di fattori predittivi di efficacia dell'intervento di viscosupplementazione, al fine di migliorare, se possibile, l'appropriatezza d'intervento.

In conclusione

Le nuove LG di prossima pubblicazione cercheranno di dare ai medici coinvolti nella terapia infiltrativa delle indicazioni chiare in merito alla via di somministrazione e al dosaggio della sostanza infiltrata, come pure sul timing rispetto ad una competizione.

Terapia Infiltrativa 04.indd 4 02/12/19 11:54

Osteoartrosi e “window of opportunity”

Prof. Alberto Migliore
Direttore UOS di Reumatologia, Ospedale S. Carlo Fatebenefratelli, Roma

Definizione di “finestra di opportunità” della terapia-intra-articolare

Per “window of opportunity” della terapia infiltrativa si intende quel periodo temporale durante il quale è possibile praticare l’iniezione intra-articolare per raggiungere la massima efficacia dell’infiltrazione, sia in termini di outcome sintomatici che strutturali.

Nel caso specifico dell’osteoartrosi (OA), l’individuazione della “finestra di opportunità” della terapia infiltrativa assume particolare importanza, in ragione del fatto che la conoscenza di questo periodo temporale potrebbe aiutare i medici a raggiungere un miglior controllo della malattia articolare.

Osteoartrosi: uno o più fenotipi?

La scelta del timing ottimale per l'esecuzione della terapia intra-articolare nell'OA correla con la necessità di fenotipizzare meglio i pazienti affetti da questa condizione. Bisogna anche tener presente il fatto che le manifestazioni infiammatorie dell’artrosi sono diverse da quelle che si osservano nei pazienti con artrite reumatoide. Nell’artrosi, l’infiammazione è tipicamente più lieve, cronica, mediata dal sistema immunitario innato e localizzata. Nell’artrite il processo flogistico è sistemico (**tab.1**) (1).

Non solo: allo sviluppo di OA non contribuiscono soltanto fattori infiammatori ma anche biomeccanici (post-traumatici), osteoporotici o associati ad alterato metabolismo (sindrome metabolica e diabete) che possono combinarsi in maniera diversa per portare all'esito finale artrosico.

Pertanto, una corretta gestione dell'OA deve necessariamente accompagnarsi ad un'attenta individuazione e caratterizzazione del fenotipo e dello stadio di malattia.

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 una Consensus, che ha sviluppato una definizione preliminare di “early OA”, in modo da individuare i soggetti in fase precoce a rischio elevato di progressione di malattia per contenere ed ottimizzare le spese del trattamento precoce (2).

Le evidenze a favore della terapia infiltrativa nell’early OA

Quando si parla oggi di “early OA”, in letteratura si identificano i 3 stadi seguenti: 1) lo stadio pre-radiografico di OA paucisintomatica; 2) lo stadio radiografico iniziale di OA conclamata sintomatica; 3) l’insorgenza di OA conclamata sintomatica in pazienti giovani (OA giovanile).

I tre stadi differiscono tra di loro per intensità, durata e frequenza della sintomatologia riferita.

Focalizzando l’attenzione sulla terapia infiltrativa con acido ialuronico, dalla letteratura attualmente disponibile, proveniente sia da studi condotti su modello animale che da studi nell’uomo, emerge come tale trattamento sia maggiormente efficace quanto più iniziale è la fase di malattia.

Il trattamento precoce con AI per via intra-articolare, inoltre, non risulta inferiore alla terapia con FANS nelle fasi precoci di gonartrosi, mostrando un profilo di safety superiore in questa tipologia di pazienti.

Esiste una “window of opportunity” in Traumatologia?

È tempo di impostare un approccio strutturato incentrato sul paziente che consenta di rilevare la fase precoce della malattia e fornire un trattamento adeguato in base al profilo del paziente. Ciò è in linea con altre malattie croniche come l'artrite reumatoide (AR) e l'osteoporosi.

Esiste una “window of opportunity” anche nella traumatologia. Recenti dati sembrano suggerire che una singola iniezione di IA di desametasone a basso dosaggio subito dopo la lesione dell'articolazione, sia sportiva o accidentale, possa prevenire lo sviluppo di artrosi post-traumatica. Indipendentemente dallo steroide di scelta, sarà importante determinare il periodo di tempo dopo l'infortu-

Tabella 1 – Caratteristiche dell'infiammazione associata ad OA

- L'infiammazione in OA è tipicamente lieve, cronica, mediata dal sistema immunitario innato e senza coinvolgimento sistemico
- La sinovite in OA predice la progressione strutturale e varia in parallelo con i cambiamenti nel dolore
- Sono presenti segni istologici infiammatori e fibrotici nella sinovia dei pazienti artrosici, sia nelle fasi avanzate che in quelle precoci
- L'infiammazione sinoviale è particolarmente pronunciata in un subset di pazienti, anche dalle prime fasi.

Terapia Infiltrativa 04.indd 5 02/12/19 11:54

nio prima che i cambiamenti patologici indotti dall'infortunio diventino irreversibili e la finestra di opportunità per prevenire la artrosi post-traumatica svanisca.

Nell'AR il concetto di "window of opportunity" è cambiato rispetto a tempi e risultati nella sua prima descrizione di 25 anni fa. La "vecchia definizione" indicava nei primi 2 anni la "finestra di trattamento" con il maggiore potenziale per prevenire i danni radiografici e la disabilità. Una "nuova definizione" presume una finestra terapeutica in una fase pre-AR in cui i processi biologici potrebbero essere fermati e lo sviluppo di AR prevenuto da un trattamento molto precoce. L'interpretazione dei dati degli studi sulla finestra di opportunità è, però, molto complessa, soprattutto per quanto riguarda la comprensione della sua durata; sono necessarie ricerche future in questo settore.

Altre prospettive future consistono nel controllo della sinovite per raggiungere e mantenere la remissione clinica. Ciò può essere ottenuto con un trattamento adeguato instaurato il più presto possibile dopo la diagnosi quando l'articolazione ha ancora la capacità di rigenerare i tessuti danneggiati. L'iniezione di steroidi intra-articolari e la sinovectomia potrebbero esser due potenti opzioni diverse dai farmaci sistemici per il controllo dell'infiammazione sinoviale e tentare di permettere la rigenerazione articolare . In futuro, la medicina rigenerativa potrebbe svolgere un ruolo cruciale nell'indurre la rigenerazione delle articolazioni danneggiate dopo che la sinovite è efficacemente ridotta.

Le biopsie sinoviali, eseguite sotto guida ecografica, sono usate nella ricerca in reumatologia e potrebbero esser utili anche per la pratica clinica. Questa tecnica sarà utilizzata di più nel prossimo futuro. Le biopsie sinoviali possono aiutarci a rilevare meglio la "finestra di opportunità" anche per il trattamento IA.

Il futuro della medicina rigenerativa intra-articolare è senza dubbio promettente. Tuttavia il meccanismo d'azione della terapia con cellule mesenchimali (MSC) rimane ancora poco chiaro. Le MSC potrebbero modulare l'ambiente articolare e mediare la riparazione del tessuto intrinseco tramite segnali paracrini. Studi recenti hanno riportato che le vescicole extracellulari (EV) derivate dalle MSC possono promuovere la riparazione della cartilagine e contrastare la degenerazione della cartilagine indotta da OA. Le vescicole extracellulari (EV) contengono molecole di segnalazione biologicamente attive e possono legarsi alle cellule bersaglio attraverso interazioni ligando-recettore. Ma soprattutto in questo ambito occorrerà individuare la finestra temporale in cui la medicina rigenerativa possa ottenere il suo massimo effetto.

In conclusione il momento giusto dell'intervento è una sfida ancora da indagare in modo appropriato, ma l'individuazione della «finestra delle opportunità» anche per la terapia IA può aiutare i medici a raggiungere un migliore controllo delle malattie osteo-articolari.

Bibliografia essenziale

1) Herrero-Beaumont G et al. Maturitas. 2017 Feb;96:54-57. Doi: 10.1016/j.maturitas.2016.11.013.
2) Migliore A et al. Rheumatol Int. 2017 Aug;37(8):1227-1236. doi: 10.1007/s00296-017-3700-y.

Terapia Infiltrativa 04.indd 6 02/12/19 11:54

Ruolo della biopsia sinoviale nel follow-up dell'osteoartrosi

Prof. Ali Mobasheri
Professore di Fisiologia Muscoloscheletrica, University of Surrey, UK.

L'OA è una condizione molto frequente che, tuttavia, risulta difficile da diagnosticare precocemente e da trattare in modo efficace. Negli ultimi dieci anni la sinovite ha assunto un ruolo importante nella fisiopatologia dell'osteoartrosi: molti studi, infatti, hanno dimostrato un cross-talk attivo tra cartilagine e membrana sinoviale.

I condrociti producono e rigenerano continuamente le diverse componenti della matrice cartilaginea attraverso un bilanciato processo di degradazione e riassorbimento. Lo studio delle componenti prodotte dai condrociti, citochine e chemochine, è attualmente oggetto di molti progetti di ricerca. In caso di OA, nel fluido sinoviale sono presenti prodotti di degradazione della matrice, conseguenza dell'azione delle metalloproteasi (MMP) presenti nell'articolazione. Questi prodotti sono delle molecole che nel cross- talk con la sinovia possono innescare un circolo vizioso, attivando un processo infiammatorio.

Di qui l'importanza di iniziare a considerare l'OA come una malattia dell'intera articolazione, con particolare attenzione all'osso sub-condrale e al rilascio di molecole pro-infiammatorie da parte della sinovia.

Osteoartrosi: patologia eterogenea

L' OA non è una malattia solo della cartilagine, ma coinvolge tutta l'articolazione, con il contributo di un basso grado di infiammazione e una eterogeneità nell'eziologia con conseguente eterogeneità nei fenotipi. L'ipotesi più accreditata è che il metabolismo cellulare sia coinvolto nella patogenesi dell'OA.

In base ai metaboliti, sono stati infatti classificati quattro differenti fenotipi di OA:

1. Fenotipo sistemico ed età correlato
2. Fenotipo extra articolare
3. Fenotipo secondario (dovuto a una artrite autoimmune precedente irrisolta)
4. Fenotipo intra-articolare (vede coinvolta cartilagine articolare, sinovia, osso subcondrale e menisco)

Osteoartrosi e infiammazione

Quanto è comune l'infiammazione nei pazienti affetti da OA? George Ehrlich, già nel 1975, affermò che l'OA è una patologia con una componente infiammatoria molto importante (1). Un elegante studio del 2012 (2) ha mostrato che il fluido sinoviale dei pazienti con OA presenta un profilo pro-infiammatorio, al contrario del siero il cui profilo è molto più simile a quello dei soggetti sani.

I biomarker associati all'OA sono molti. L'interleuchina 6 solubile (IL-6) è stata associata al dolore nei pazienti negli stadi iniziali di osteoartrosi del ginocchio (Kellgren Lawrence 2) e non negli stadi avanzati (Kellgren Lawrence 3-4). Il CD14 solubile (marker espresso dai macrofagi) presente nel fluido sinoviale e plasma è stato positivamente associato alla gravità del dolore al ginocchio. Il CD163 , un altro marker espresso dai macrofagi, presente nel fluido sinoviale è stato associato alla gravità dell'OA in base al referto radiografico. In generale la maggior parte dei biomarker associati all'OA sono correlati ai macrofagi e all'infiammazione (MCP-1, MIP-1b, IFN-y) (**tab. 2**).

Da un punto di vista istopatologico, invece, la membrana sinoviale è differente da quella dei pazienti con artrite reumatoide, ma presenta, comunque, delle anomalie evidenti rispetto ad un soggetto sano.

La sinovite è un processo importante nell'OA del ginocchio e può essere un buon indicatore dell'insorgere della malattia. È infatti cruciale identificare nuovi marker per lo sviluppo di nuovi farmaci, in modo che i pazienti ne possano beneficiare fin dall'esordio della malattia.

Osteoartrosi e imaging

Normalmente l'OA viene identificata tramite radiografie (RX) come un restringimento dello spazio intra-articolare, sintomo di una perdita di cartilagine. Tuttavia, i raggi X non hanno una sensibilità sufficiente a rilevare i piccoli cambiamenti che si verificano nel tempo a livello dell'articolazione, mentre tecniche come la DCE-MRI (imaging a risonanza

Terapia Infiltrativa 04.indd 7 02/12/19 11:54

BIOMARCATORE	ASSOCIAZIONE
IL-6	Dolore (VAS) in pazienti nei primi stadi di OA e non negli stadi avanzati
CD14	Dolore del ginocchio
CD163	Grado di severità dell'OA
MCP-1, MIP-1B, IFN-Y	Dolore

Tabella 2. Biomarcatori infiammatori associati all'OA

magnetica con contrasto dinamico) sono ad esempio in grado di misurare e quantificare lo stato infiammatorio, ma purtroppo non sono attualmente utilizzate per questo scopo. Uno studio del 2015 (3) ha dimostrato che la presenza di sinovite è fortemente associata all'insorgere di OA dopo 2 anni dalla manifestazione dei primi sintomi.

La DCE-MRI rappresenta un valido sostituto non invasivo di diagnosi nel futuro. Tramite questa tecnica di imaging è stato possibile correlare le alterazioni infiammatorie con quelle istologiche.

Meccanismo molecolare dell'OA

Mentre per l'artrite reumatoide (AR) sono stati studiati e identificati pathway molecolari e cellulari, esistono meno studi molecolari per l'OA. Per questa ragione una buona attività di campionamento di tessuto sinoviale renderebbe possibile degli studi di trascrittomica e proteomica e potrebbe essere possibile identificare microRNA associati all'esordio dell'OA.

Prospettive future

Una delle prospettive future più promettenti per la terapia dell'OA sono i trattamenti intra-articolari con cellule, terapia genica, fattori di crescita sintetici, steroidi e acido ialuronico. Questo tipo di trattamento è particolarmente adatto ai fenotipi intra-articolari. Per questo risulta sempre più importante diagnosticare precocemente l'OA in questi pazienti in modo da poterli trattare con successo.

In conclusione, le biopsie sinoviali sono molto utili per il monitoraggio della progressione della malattia e sono essenziali per gli studi di biomarcatori e di nuovi target farmacologici. Tuttavia, lo sforzo della comunità scientifica dovrebbe essere quello di sviluppare metodi non invasivi per stabilire la presenza di infiammazione sinoviale.

Bibliografia

1. Utsinger C (1975). Osteoarthritis beginning with inflammation. J. Am. Med. Assoc., 232, 157-159.
2. Sohn D H et al. W. H. (2012). Plasma proteins present in osteoarthritic synovial fluid can stimulate cytokine production via Toll-like receptor 4. Arthritis research & therapy, 14(1), R7.
3. Roemer F W et al. (2015). What comes first? Multitissue involvement leading to radiographic osteoarthritis: magnetic resonance imaging–based trajectory analysis over four years in the Osteoarthritis Initiative. Arthritis & rheumatology, 67(8), 2085-2096.

Terapia Infiltrativa 04.indd 8 02/12/19 11:54

Come e quando ripetere un trattamento di viscosupplementazione?

Il gruppo EUROVISCO

EUROVISCO (acronimo di The EUROpean VIScosupplementation COnsensus group) è un gruppo di lavoro costituito da 11 esperti di osteoartrosi che, regolarmente, a partire dal 2014, si riunisce ogni anno a Lione, in Francia, per scambiare punti di vista, discutere e implementare raccomandazioni su aspetti specifici legati alla viscosupplementazione e la gestione dell'osteoartrosi.

Il board scientifico di questo gruppo è costituito da Key Opinion Leaders provenienti da diversi Paesi europei (Belgio, Francia, Germania, Italia, Spagna, Regno Unito e Turchia) e con diverso background specialistico. Il gruppo, infatti, si compone di reumatologi, chirurghi ortopedici, chirurghi di Medicina dello Sport e del ginocchio, come pure da specialisti in Medicina Riabilitativa.

Tutti i membri appartenenti al gruppo sono esperti in metodologia della ricerca clinica nel campo dell'osteoartrosi e della viscosupplementazione ed hanno esperienze nel campo della medicina accademica e/o della pratica privata.

L'obiettivo del gruppo EUROVISCO è quello di implementare e pubblicare suggerimenti e raccomandazioni al fine di aiutare la classe medica nella gestione dell'osteoartrosi e nel miglior impiego della viscosupplementazione nella pratica clinica.

Le attività del gruppo EUROVISCO

A partire dal 2014, EUROVISCO si è fatto promotore della pubblicazione di 4 documenti scientifici sulla viscosupplementazione con acido ialuronico: 1) una consensus conference su questa opzione di trattamento per la gestione dell'osteoartrosi; 2) un algoritmo decisionale per il ri-trattamento nei pazienti affetti da gonartrosi; 3) un set di raccomandazioni per l'ottimizzazione di questa modalità di trattamento nell'osteoartrosi; 4) una linea guida per il disegno e la conduzione di trial clinici volti a valutare l'effetto di "modificazione della malattia" in pazienti viscosupplementati per gonartrosi (**tab.3**).

La survey presentata nel corso del congresso ISIAT riprenderà il tema del ritrattamento mediante viscosupplementazione di pazienti affetti da gonartrosi affrontato nella seconda delle 4 pubblicazioni del gruppo. In quel frangente, la Task Force, alla fine di un consensus meeting, era arrivata a proporre due algoritmi decisionali per aiutare i medici a decidere come comportarsi nella pratica clinica quotidiana in caso di successo/insuccesso pregresso di un intervento di viscosupplementazione.

In caso di successo terapeutico pregresso, gli estensori del documento suggerivano la possibilità di ricorrere ad un nuovo trattamento intra-articolare con acido ialuronico, in presenza di recidiva di gonartrosi o incremento del dolore percepito. Inoltre, nei soggetti a rischio elevato di progressione di malattia, nei pazienti giovani e negli sportivi professionisti, si suggeriva il ricorso sistematico a ri-trattamento, in ragione della possibilità che l'acido ialuronico fosse in grado di rallentare la progressione di osteoartrosi. In caso di insuccesso terapeutico, invece, si raccomandava la necessità di effettuare analisi cliniche e radiografiche rigorose, e di considerare quanto proposto dalla medicina basata sull'evidenza (EBM).

Il ri-trattamento con acido ialuronico in terapia intra-articolare (se effettuato correttamente alla luce delle indicazioni sopra riportate) ha senso in ragione della cronicità dell'osteoartrosi: questo è il fermo convincimento di EUROVISCO, che sottolinea la necessità di aumentare, sia nella classe medica che tra i pazienti, la consapevolezza dell'importanza della ciclicità del trattamento infiltrativo, al fine di migliorarne le performance.

La survey appena lanciata sarà in grado di dirci se questa consapevolezza sia aumentata o meno.

Bibliografia

1) Henrotin Y et al. Consensus statement on viscosupplementation with HA for the management of OA. Semin Arthritis Rheum. 2015 Apr 30.
2) Raman R et al. Decision Algorithms for the Retreatment with Viscosupplementation in Patients Suffering from Knee Osteoarthritis. Recommendations from the EUROpean VIScosupplementation COnsensus Group (EUROVISCO). Cartilage. February-01-2017
3) Conrozier T et al. EUROVISCO Recommendations for Optimizing the Clinical Results of Viscosupplementation in Osteoarthritis. Cartilage. June, 2018
4) Henrotin Y et al. EUROVISCO Guidelines for the Design and Conduct of Clinical Trials Assessing the Disease-Modifying Effect of Knee Viscosupplementation. Cartilage. July 2018

Terapia Infiltrativa 04.indd 9 02/12/19 11:54

	Risultati principali
Henrotin et al. 2015	Unanimità su affermazioni seguenti: • VS è un trattamento efficace per gonartrosi di grado lieve-moderato • VS non è un'alternativa alla chirurgia nell'OA avanzata d'anca • VS è un trattamento ben tollerato nell'OA del ginocchio e di altre articolazioni • VS non dovrebbe essere utilizzata solo in pazienti che non hanno risposto in modo adeguato ad analgesici e FANS • VS ha indicazione « positiva » ma non quella « in mancanza di meglio » • La posologia deve essere suffragata da dati di EBM • Il cross-linking permette di prolungare il termo di residenza IA di AI • Il miglior approccio per infiltrare in modo accurato il ginocchio è quello laterale medio-patellare • Quando si fa VS sotto fluoroscopia, la quantità di agente di contrasto radio-opaco deve essere la più bassa possibile per evitare la diluizione agente usato per VS
Raman et al. 2017	Implementati due algoritmi per il ri-trattamento, a seconda successo/insuccesso VS precedente (vedi testo)
Conrozier et al. 2018	• Largo consenso nel considerare obesità, severità radiografica, ampia effusione di fluido sinoviale, coinvolgimento severo patellofemorale e grave instabilità articolare tra i predittori di insuccesso di VS • Si raccomanda l'approccio laterale medio-patellare per l'infiltrazione al ginocchio • Consenso unanime alle infiltrazioni ecoguidate di anca e caviglia • Consenso a rispettare l'osservanza dei regimi posologici utilizzati nei trial controllati • Consenso a trattare con VS pazienti con OA al ginocchio o all'anca di grado lieve-moderato, sia normopeso o moderatamente in sovrappeso, non migliorati con le terapie di prima linea o refrattari a trattamenti per os o che presentano controindicazioni agli analgesici • EUROVISCO considera un elemento chiave nel processo di decisione terapeutica le preferenze dei pazienti sulla terapia
Henrotin et al. 2018	• Accordo unanime su adozione nei trial del disegno in doppio cieco, della valutazione di outcome primari di imaging, della standardizzazione delle misure radiografiche e dell'impiego combinato di marker di imaging e biologici • EUROVISCO non raccomanda il ricorso all'ecografia, alla tomografia computerizzata e all'artrografia mediante Tc come strumenti per la diagnosi di OA o per valutare la progressione di malattia nel tempo

Tabella 3 Documenti implementati e pubblicati dal gruppo EUROVISCO.

Terapia Infiltrativa 04.indd 10 02/12/19 11:54

FANS orali a confronto o in combinazione con trattamenti intra-articolari per la gestione dell'osteoartrosi

Tavola Rotonda: "Oral NSAIDs in comparison or in combination with intra-articular treatments (HA and CS) in the management of osteoarthritis".

All'ISIAT si è svolta una Tavola Rotonda nel corso della quale ci si è focalizzati sull'impiego dei FANS disponibili per la terapia dell'osteoartrosi, utilizzati in monoterapia oppure associati ad acido ialuronico o corticosteroidi.

Alla tavola rotonda hanno partecipato i Dr.i Raveendhara R. Bannuru, Giovanni Iolascon, Emmanuel Maheu, Umberto Massafra, Jordi Monfort, Robert John Petrella, Fernando Pimantel.

La Tavola Rotonda ha discusso le modalità attraverso le quali sostituire o combinare il trattamento orale con la terapia infiltrativa a base di acido ialuronico (AI) e/o steroidi.

Di seguito, ecco un elenco dei key points emersi dalla discussione, che ha visto un forte interesse da parte della platea.

1. I FANS tradizionali sono efficaci nel ridurre nel breve termine il dolore di pazienti affetti da OA.
2. L'uso dei FANS provoca effetti indesiderati nei pazienti che ne fanno uso per più di 4 settimane; gli effetti più comuni sono a carico dell'apparato gastroenterico, anche se i pazienti più anziani possono subire dei danni anche a livello renale. Si sconsiglia, pertanto, l'utilizzo continuo.
3. La tossicità varia da un FANS all'altro e aumenta, in modo pressoché lineare, con l'incrementare della dose del farmaco; per questo è molto importante non usare dosaggi troppo elevati, anche perché spesso avvengono senza supervisione medica.
4. Va scongiurato il verificarsi di fenomeni di accumulo dei FANS topici. Occorre, dunque, porre attenzione al dosaggio - che con una pomata è più difficile da gestire - dato che, senza la supervisione del medico, il paziente può applicare il preparato più volte al giorno.
5. Gli studi randomizzati fin qui pubblicati condotti sui FANS topici hanno documentato una maggior sicurezza di queste formulazioni rispetto a quelle orali. Per questo motivo, il loro impiego è raccomandato.
6. Gli steroidi mostrano un effetto analgesico più rapido, mentre per AI l'analgesia è ritardata ma prolungata nel tempo. Razionalmente, quindi, ha senso abbinarli in terapia infiltrativa, in modo da contenere il dolore in maniera rapida e, al contempo, duratura.
   Gli steroidi sono dotati anche di azione antinfiammatoria. Sarebbe opportuno che il paziente con OA, in presenza di edema infiammatorio importante, fosse inizialmente trattato con steroidi e, successivamente, con AI fino alla risoluzione dell'edema. In presenza, invece, di infiammazione subclinica, il massimo beneficio deriva dalla somministrazione contemporanea di AI e steroidi a bassa concentrazione.

Terapia Infiltrativa 04.indd 11 02/12/19 11:54

Focus sulla terapia di combinazione a base di acido ialuronico cross-linkato e di triamcinolone esacetonide

Prof. Alberto Migliore
Direttore UOS di Reumatologia, Ospedale S. Carlo Fatebenefratelli, Roma

È recente la disponibilità, anche nel nostro Paese, di una nuova combinazione a base di AI cross-linkato e triamcinolone esacetonide (TH) ancillare somministrata per via intra-articolare in un'unica iniezione, in grado di assicurare un'azione tempestiva e duratura nel tempo.

L'AI cross-linkato si caratterizza per una maggiore permanenza nel sito di infiltrazione, un effetto di VS e per la capacità, a differenza dell'AI lineare, di creare una barriera protettiva isolante ("effetto cuscinetto") che «spegne » le fibre afferenti nocicettive della capsula articolare.

TH, invece, è un glucocorticoide (GC) a lento rilascio che si caratterizza per una durata d'azione più lunga rispetto a prodotti analoghi. 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 con una bassa incidenza di effetti a livello sistemico. Il triamcinolone esacetonide, infatti, è caratterizzato da una ridotta solubilità in acqua rispetto ad altri corticosteroidi, che si traduce in una maggiore permanenza nel liquido sinoviale, e presenta un'affinità per il recettore glucocorticoide superiore a quella per il mineralcorticoide, che si traduce in una riduzione degli effetti sul bilancio elettrolitico.

Attraverso il processo di micronizzazione, che riduce le dimensioni delle particelle di TH e ne favorisce il graduale rilascio nei fluidi articolari, è stato possibile aumentare la disponibilità dello steroide. La micronizzazione infatti aumenta la solubilità del corticosteroide e la sua biodisponibilità a livello articolare, garantendo al tempo stesso la stabilità della sospensione del corticosteroide all'interno del gel di acido ialuronico.

La terapia a base di AI cross-linkato e TH è risultata associata sia ad effetti rapidi che a lungo termine, come documentato da una riduzione significativa del dolore e un ripristino 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 (1) (**fig.1**).

Infine, lo studio clinico ha anche documentato la safety del trattamento: infatti l'incidenza degli eventi avversi è paragonabile al placebo.

Pertanto, la combinazione di acido ialuronico cross-linkato e triamcinolone esacetonide si configura come una opzione di trattamento sintomatico dell'OA efficace e sicura, aggiuntiva alle singole opzioni di terapia infiltrativa con GC e AI.

La terapia combinata AI-TH potrebbe rappresentare una modalità di trattamento "con una marcia in più" in quanto in grado di assicurare, rispetto alla somministrazione di AI da solo, una superiore efficacia analgesica che, risulta, al contempo, tempestiva e prolungata nel tempo.

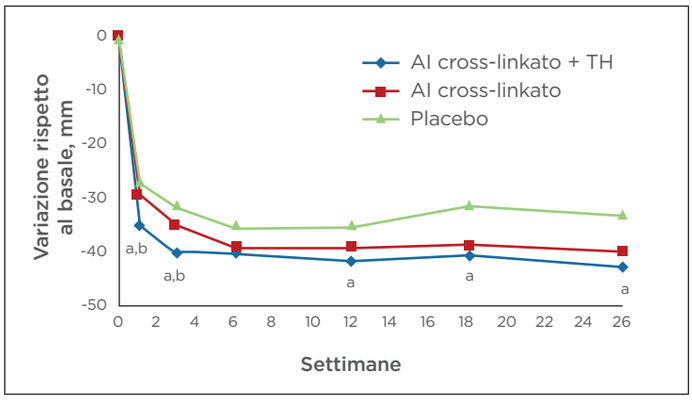


Figura 1. Variazione media, rispetto al basale, del punteggio WOMAC "Dolore" con AI cross-linkato+ TH (triamcinolone esacetonide), AI cross-linkato da solo o placebo durante il tempo di effettuazione dello studio nella popolazione ITT.
a = p < 0,01 vs placebo; b = p < 0,05 vs AI

Bibliografia

1) Hangody L et al. Cartilage. 2017 May 1:19476035177-03732. doi: 10.1177/1947603517703732.

Terapia Infiltrativa 04.indd 12 02/12/19 11:54

Acido ialuronico cross-linkato combinato con triamcinolone esacetonide nei pazienti con osteoartrosi gleno-omerale

Dott. Ettore Battisti
Pain Medicine Clinic, Piave Medicina, Senigallia (AN)

Obiettivo

L'osteoartrosi (OA) della spalla si caratterizza per un processo degenerativo progressivo che si basa sull'infiammazione cronica e il rilascio intra-articolare di varie citochine ed enzimi proteolitici, con conseguente sviluppo di disordini funzionali articolari e dolore.

La funzionalità di tale distretto, considerato una vera e propria unità biomeccanica, è garantita dall'azione sinergica dei vari comparti in grado di svolgere movimenti con massimo grado di libertà durante le attività quotidiane, lavorative e sportive.

L'articolazione gleno-omerale, acromion-clavicolare, sterno-clavicolare e scapolo-toracica unitamente allo spazio sub-acromiale, regione anatomicamente determinata, e alla cuffia dei rotatori, costituiscono un complesso distretto in grado di rispondere a richieste funzionali elevatissime. Proprio questa peculiarità predispone tale distretto a frequenti episodi di sovraccarico funzionale e usura meccanica spesso clinicamente tradotti in quadri infiammatori, dolorosi e di degenerazione tissutale.

Tra le innumerevoli patologie che interessano la spalla solo il 10% richiede soluzione chirurgica, mentre oltre il 50% dei pazienti beneficia di terapia infiltrativa integrata a un programma farmacologico e riabilitativo specifico.

La manovra infiltrativa ecoguidata offre vantaggi indiscutibili in caso di sovvertimento delle strutture anatomiche conseguente a trauma o a patologia degenerativa avanzata.

Lo scopo di questa esperienza clinica, su piccola scala, è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di uno steroide associato ad acido ialuronico (AI) cross-linkato nel ridurre il dolore e la disabilità in pazienti affetti da OA gleno-omerale (grado II-IV).

La formulazione impiegata, basata sulla combinazione di un acido ialuronico cross-linkato e triamcinolone esacetonide, è in grado di assicurare, rispetto alla somministrazione di AI da solo, una superiore efficacia analgesica che, risulta, al contempo, tempestiva e prolungata nel tempo.

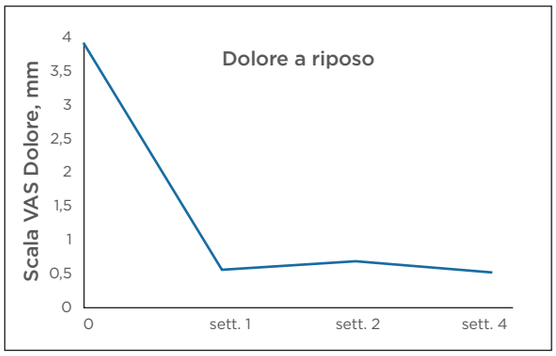
Materiali e metodi

Lo studio ha coinvolto 18 pazienti di età compresa tra i 65 e gli 84 anni (12 di sesso maschile e 6 di sesso femminile), affetti da OA gleno-omerale associata a lacrima della cuffia dei rotatori.

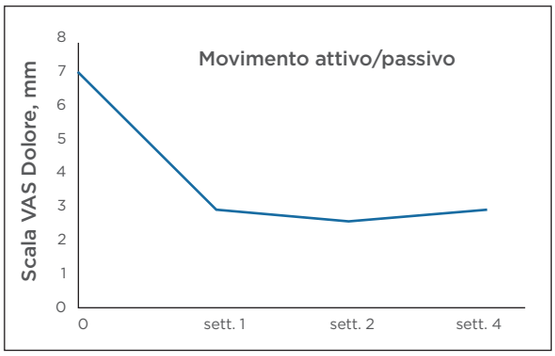
I criteri di esclusione dello studio erano i seguenti: instabilità gleno-omerale, malattie di pertinenza reumatologica, fisioterapia e/o terapie intra-articolari eseguite nel trimestre precedente l'inizio dello studio.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a singola infiltrazione ecoguidata subacromiale della combinazione AI-triamcinolone esacetonide.

È stata effettuata una valutazione clinica della funzione della spalla mediante scala VAS "dolore" (graduata da 0 a 100 mm), sia a riposo che in concomitanza con un movimento attivo/passivo, in corrispondenza di alcuni timepoint:



Dolore dopo 1, 2, 4 settimane dall'infiltrazione (VAS)



Dolore dopo 1, 2, 4 settimane dall'infiltrazione (VAS)

Terapia Infiltrativa 04.indd 13 02/12/19 11:54

- inizio dello studio (basale)
- 1 settimana
- 2 settimane
- 4 settimane

Inoltre, è stata effettuata anche una valutazione della safety del trattamento, mediante registrazione degli eventi avversi osservati durante il periodo dello studio.

Risultati

La riduzione complessiva del sintomo "dolore" è risultata statisticamente significativa già dopo una settimana dal trattamento, rispetto alle condizioni iniziali. I punteggi VAS "dolore", infatti, sono passati da 3,8±0,8 a 0,6±0,68 ($p<0,001$) a riposo e da 7,25±0,78 a 3,15±1,22 ($p<0,001$) in concomitanza con il movimento attivo.

I valori osservati sono rimasti sostanzialmente costanti per tutto il periodo di osservazione e non sono state documentate variazioni statisticamente significative tra la quarta settimana dall'infiltrazione e la prima, sia in termini di riduzione del dolore a riposo che in concomitanza con il movimento.

Quanto alla safety, non sono stati documentati eventi avversi legati al trattamento.

Conclusione

La somministrazione, in singola iniezione intra-articolare ecoguidata di AI cross-linkato in associazione con triamcinolone esacetonide, è risultata un'opzione di trattamento efficace e sicura nel trattamento dei pazienti con OA gleno-omerale.

I risultati hanno documentato una riduzione significativa del sintomo "dolore" e un miglioramento della funzionalità articolare in tutti i pazienti trattati già ad una settimana dall'infiltrazione ecoguidata. Tali effetti si sono mantenuti pressoché costanti fino alla quarta settimana di osservazione.

Terapia Infiltrativa 04.indd 14 02/12/19 11:54

Guarda le video interviste del Congresso ISIAT

su

https://www.terapiainfiltrativa.it/isiat2019

Guarda i video integrali con le slide

su

https://www.terapiainfiltrativa.it/isiat2019videointegrali

Terapia Infiltrativa 04.indd 15 02/12/19 11:54

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