

Dicembre 2018



Il giornale della

# Terapia infiltrativa

M A G A Z I N E

## Congresso A.N.T.I.A.G.E.

Roma

4-5 ottobre 2018

### FOCUS ON

Viscosupplementazione:  
overview delle linee guida  
2016-2018





Il giornale della

# Terapia infiltrativa

M A G A Z I N E

## TERAPIA INFILTRATIVA MAGAZINE

[www.terapiainfiltrativa.it](http://www.terapiainfiltrativa.it)

Testata depositata al Tribunale di Milano

## EDITORE

MedicalStar

Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

[info@medicalstar.it](mailto:info@medicalstar.it) - [www.medicalstar.it](http://www.medicalstar.it)

## DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano

## COORDINAMENTO EDITORIALE

Nicola Casella

## PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan [www.franbe.it](http://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.

# Viscosupplementazione: overview delle linee guida 2016-2018

Highlights tratti dalla relazione del dott. **Orazio De Lucia**  
Dirigente Medico Reumatologo, A.O. Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano, Italia

## Viscosupplementazione nel trattamento dell'osteoartrosi: posizioni divergenti a seconda delle Linee Guida considerate

Nel corso degli anni, si è assistito al moltiplicarsi dello sviluppo di Linee Guida (LG) cliniche relative al trattamento dell'osteoartrosi (OA), in parallelo con l'incremento della prevalenza di OA come causa di disabilità, soprattutto nei paesi industrializzati.

Se si guarda, però, ad alcune delle ultime LG pubblicate relative al trattamento della gonartrosi, emerge, dalla lettura delle raccomandazioni, l'esistenza di posizioni contraddittorie tra di loro in merito all'efficacia della viscosupplementazione (VS) con acido ialuronico (AI) (**tab.1**) (1-8).

Tabella 1

Divergenze rilevate nelle raccomandazioni cliniche sull'impiego di acido ialuronico per l'osteoartrosi	
Linee Guida	Indicazioni
NICE 2008 (1) (ginocchio)	Il medico deve astenersi dal consigliare l'uso dell' acido ialuronico intra-articolare, ma può utilizzarlo se il paziente lo richiede.
AAOS 2013 (2) (ginocchio)	Raccomandazione "forte" a sfavore dell'impiego di acido ialuronico intra-articolare
ACR 2013 (3) (ginocchio)	Il gruppo di esperti non raccomanda l'uso di acido ialuronico intra-articolare nel ginocchio, ad eccezione di casi selezionati (pazienti con risposta inadeguata a terapia iniziale)
OARSI 2013 (4) (ginocchio)	Trattamento di appropriatezza dubbia per alcuni sottotipi di pazienti
IOF-ESCEO 2014 (5) (ginocchio)	Raccomandato come trattamento farmacologico avanzato in pazienti sintomatici nonostante uso intermittente/continuativo di FANS per via orale.
ISS 2015 (6) (criteri appropriatezza clinica terapia infiltrativa)	Raccomandato in diverse forme di OA (anca, ginocchio, spalla...) Il profilo di sicurezza, la rapidità di insorgenza di effetto e il suo mantenimento a lungo termine dei risultati e il livello di EBM influiscono sulla scelta del prodotto Il trattamento intra-articolare dell'OA comprende sia AI lineari sia cross-linkati La guida ecografica è utile per effettuare infiltrazioni nell'anca
EUROVISCO 2018 (7) (ritrattamento)	Quando la viscosupplementazione è stata efficace, il ritrattamento può essere preso in considerazione dopo una nuova riacutizzazione del dolore. Nei soggetti ad alto rischio di progressione di malattia, pazienti giovani e sportivi professionisti il ritrattamento va considerato sistematicamente.
EUROVISCO (2018) (8) (ottimizzazione risultati clinici)	Pazienti da trattare con terapia infiltrativa con AI: artrosi di anca e ginocchio lieve/moderata, normopeso o leggermente sovrappeso che non hanno migliorato a sufficienza con i trattamenti di prima linea o che non desiderano assumere/hanno controindicazioni all'utilizzo di analgesici/antiinfiammatori

“Così, ad esempio – spiega **De Lucia** – l’AAOS (American Association of Orthopedic Surgery), con le sue LG del 2013, non ritiene opportuna la raccomandazione all’impiego della VS (indicazione emersa dopo analisi di 14 studi, basata sulla mancanza di prove di efficacia e non sul potenziale danno indotto da tale tipo di trattamento); le LG OARSI (Osteoarthritis Research Society International) – continua – esprimono incertezza nel raccomandare questa opzione terapeutica in ragione della mancanza di dati e della presenza di alcuni problemi di sicurezza derivanti dagli studi di letteratura considerati per l’elaborazione delle LG, per quanto caratterizzati da un’evidenza scientifica molto scarsa (anche se, in questo caso, non erano stati presi in considerazione i dati presenti nei registri nazionali, che contengono dei numeri molto elevati e che rendono ragione della complessità che c’è nella realtà clinica di tutti i giorni). Stando, invece, alle LG IOF-ESCEO del 2014 – aggiunge **De Lucia** – l’AI intra-articolare è da raccomandare come trattamento farmacologico avanzato in pazienti che sono sintomatici, nonostante un uso intermittente o continuativo di anti-infiammatori per via orale (una posizione, questa, che si avvicina molto a quanto viene fatto nella pratica clinica reale)”.

“Venendo alle LG più recenti – prosegue – l’Istituto Superiore di Sanità, nello stilare dei criteri di appropriatezza clinica e organizzativa per la terapia infiltrativa, ha concluso che il ricorso a questa pratica, indipendentemente dalla formulazione di AI impiegata, è utile nel management complessivo dell’artrosi e che ad influenzare la scelta del prodotto sono da tenere in considerazione alcuni criteri quali il profilo di safety favorevole, il mantenimento a lungo termine dei risultati e il livello di evidenza scientifica associata all’utilizzo del singolo prodotto”.

“Con due pubblicazioni uscite questa estate, invece – continua **De Lucia** – il gruppo di studio EUROVISCO si è proposto di implementare, più che delle LG sulla VS, una riflessione mirata su alcuni aspetti legati alle infiltrazioni con AI: il ritrattamento con AI e la profilazione del paziente da candidare alla VS. È emerso, pertanto, che, al riacutizzarsi del dolore, può essere presa in considerazione l’opzione del ritrattamento con AI anche quando la VS non è risultata inizialmente efficace. Il ritrattamento è da prendere sempre in considerazione a prescindere dal dolore, invece, nei soggetti ad alto rischio di progressione, nei pazienti giovani e negli sportivi professionisti”.

Quanto ai pazienti da sottoporre a terapia infiltrativa perchè aventi maggiori probabilità di trarre beneficio da questo trattamento, gli esperti hanno concluso che sono da considerare pazienti con artrosi di anca e ginocchio lieve/moderata, normopeso o leggermente sovrappeso che non hanno migliorato a sufficienza con i trattamenti di prima linea o che non desiderano assumere/hanno controindicazioni all’utilizzo di analgesici/antinfiammatori.

I pazienti obesi, invece, o quelli con artrosi radiologicamente avanzata, importane versamento articolare, coinvolgimento patello femorale severo, malallineamento di entità severa o instabilità articolare sembrano avere minori probabilità di trarre beneficio dalla VS.

## Le ragioni del gap tra pratica clinica vs. raccomandazioni

In ragione delle divergenze rilevate nelle raccomandazioni cliniche sulla terapia per l’OA, si pone la necessità di comprendere le ragioni di questo gap esistente tra la pratica clinica e le raccomandazioni delle LG, aumentando, sia nel medico che nel paziente, la consapevolezza di come l’eterogeneità delle formulazioni di AI disponibili possa essere una causa concomitante delle differenze di outcome osservate.



*Alla base della discrepanza tra le diverse raccomandazioni cliniche relative alla VS con AI esiste una variabilità della metodologia impiegata nelle varie metanalisi utilizzate nelle LG*

## Variabilità metodologia scelta studi per le metanalisi utilizzate nelle diverse LG

Alla base di tutto esiste una variabilità della metodologia impiegata nelle varie metanalisi utilizzate nelle LG. Approfondendo le cause di questa variabilità metodologica, è emerso, ad esempio, come alcune LG abbiano considerato metanalisi di studi clinici randomizzati di qualità elevata, a differenza di altri che non hanno operato questa scelta, selezionando anche studi qualitativamente inferiori (9).

## Valutazione dell'effetto placebo

Un altro fattore di variabilità metodologica alla base della discrepanza tra le diverse raccomandazioni cliniche relative alla VS con AI consiste nella scelta del placebo utilizzato nei trial clinici progettati allo scopo di verificare l'efficacia clinica della VS con AI.

I risultati di una metanalisi che ha valutato gli effetti di placebo alternativi (per os o intra-articolare) sugli outcome relativi al dolore da gonartrosi, mettendoli a confronto con i farmaci maggiormente utilizzati a scopo analgesico contro questa condizione, hanno evidenziato che il placebo intra-articolare è associato ad una risposta migliore di quella osservata per il placebo orale e che la VS ha un'efficacia analgesica superiore alle altre opzioni terapeutiche disponibili (10).

La superiorità nell'efficacia dei trattamenti infiltrativi a base di AI potrebbe essere spiegata con il contributo rilevante apportato dall'effetto placebo al beneficio complessivo del trattamento intra-articolare con AI: è stato dimostrato, infatti, come il 75% della riduzione del dolore ottenuta a seguito dell'infiltrazione sia da attribuire proprio al placebo intra-articolare (11) e che l'effetto del placebo intra-articolare da solo è 1,6 volte superiore all'effetto del paracetamolo, a suggerire l'esistenza di un beneficio intrinseco della terapia infiltrativa in ragione del suo effetto placebo (12).

Su queste premesse, è stato condotto recentemente uno studio che si è proposto di valutare tutti i diversi trattamenti disponibili per l'OA allo scopo di individuare quelli al di sopra della soglia minima di rilevanza clinica. Dai risultati di questo studio è emerso che gli AI a peso molecolare medio o elevato e il PRP sono in grado di dare un beneficio clinico appena al di sopra della soglia minima di rilevanza clinica – con la differenza che gli AI sono stati in grado di produrre una deviazione standard dell'effect size (ES) sempre al di sopra della soglia minima di rilevanza clinica (13).

## Una proposta per il superamento delle controversie nelle Linee Guida sull'impiego della VS nell'OA

In occasione del congresso ISIAT (International Symposium on Intra-Articular Treatments) del 2013, un panel di esperti tecnici (TEP), coordinato dal prof. **Alberto Migliore**, ha approfondito l'argomento dell'impiego della terapia intra-articolare a base di AI nell'OA, elaborando alcuni suggerimenti pratici relativi alla stesura delle future raccomandazioni sull'impiego della terapia infiltrativa con AI nell'OA, in rapporto anche alle altre modalità di trattamento disponibili (**tab.2**) (14).

Passando in disamina alcuni dei suggerimenti succitati, viene auspicato che le LG tengano conto non solo dei dati provenienti dagli studi randomizzati ma anche dai registri della pratica clinica, in quanto i pazienti provenienti dai trial randomizzati e controllati differiscono profondamente dai pazienti che si incontrano nella pratica clinica reale.



*L'effetto placebo intra-articolare contribuisce all'effetto analgesico complessivo delle infiltrazioni*

## Considerazioni panel esperti ISIAT per migliorare uniformità indicazioni Linee Guida sulla terapia infiltrativa con acido ialuronico nell'osteoartrosi

Considerare non solo i trial clinici nell'elaborazione delle Linee Guida, ma anche i dati real world
Considerare l'esigenza di individuare soglie di evidenza condivise riguardanti la sicurezza e l'efficacia
Individuare outcome rilevanti per la clinica (come, ad esempio, la necessità di protesizzazione) in aggiunta ad outcome troppo soggettivi (dolore percepito su scala VAS)
Individuare le diverse tipologie di osteoartrosi per rendere il trattamento intra-articolare con acido ialuronico più appropriato
Inserire valutazioni farmacoeconomiche nella valutazione complessiva del trattamento
Considerare, ai fini di una corretta valutazione comparativa dei trattamenti, le formulazioni usate e l'effetto placebo intra-articolare

Tabella 2

Inoltre, dovrebbero essere fissate delle soglie condivise per definire l'efficacia e la sicurezza dell'AI in studio. Ciò in quanto l'inclusione nella valutazione limitata ai soli studi con evidenza scientifica elevata aumenta le aspettative di efficacia per una condizione clinica quale l'OA.

È importante, poi, definire, in corso di valutazione dell'efficacia del trattamento in clinica, degli outcome che siano rilevanti per la condizione clinica studiata (ad es: il ritardo della protesizzazione del ginocchio in pazienti sottoposti a FANS o antidolorifici piuttosto che il punteggio VAS che, sicuramente, non deve essere trascurato ma che ha un grado di variabilità soggettiva molto elevato).

Occorrerebbe, infine, tenere conto è della complessità multifattoriale dell'artrosi e il ruolo della VS nei diversi fenotipi di malattia, condizione essenziale per l'instaurazione di una terapia adeguata.

### Riassumendo

Alla luce delle conoscenze attuali e in attesa che i suggerimenti sopra ricordati relativi alla stesura delle future raccomandazioni sull'impiego della terapia infiltrativa con AI nell'OA siano ottemperati, "...dagli ultimi studi che sono state condotti emerge, comunque, come l'utilizzo di AI intra-articolare, soprattutto di peso molecolare medio-alto, rappresenti un'opzione di trattamento efficace nella sintomatologia dolorosa, anche in ragione dell'assenza di problematiche rilevanti legate alla safety – afferma **De Lucia** nel corso di un'intervista rilasciata ai nostri microfoni".

"La VS – aggiunge – presenta uno dei migliori profili rischio-beneficio tra tutte le opzioni di trattamento attualmente disponibili per l'artrosi, migliorando gli outcome di malattia e ritardano il tempo alla protesizzazione".

"Pertanto – conclude **De Lucia** – sia l'efficacia che l'ottima safety, documentate da tutti i registri internazionali che si occupano di raccogliere i dati relativi all'acido ialuronico, suggeriscono l'impiego di AI nel paziente artrosico".

*È auspicabile che le prossime LG tengano conto non solo dei dati provenienti dagli studi randomizzati ma anche dai registri della pratica clinica, fissando soglie e outcome condivisi per definire l'efficacia e la sicurezza dell'AI in studio.*



- 1.** Le raccomandazioni a supporto della VS con AI sono contraddittorie nelle diverse LG ad oggi disponibili per diverse ragioni (differenze metodologiche metanalisi incluse nelle LG, effetto placebo intra-articolare da non trascurare, differenze di efficacia e composizione delle diverse formulazioni di AI)
- 2.** La superiorità nell'efficacia dei trattamenti infiltrativi a base di AI potrebbe essere spiegata con il contributo rilevante apportato dall'effetto placebo al beneficio complessivo del trattamento intra-articolare con AI
- 3.** Servono criteri metodologici standard per la messa a punto di LG sull'OA al fine di prevenire lo sviluppo di raccomandazioni contraddittorie
- 4.** Ciò premesso, è corretto utilizzare l'AI intra-articolare come un'opzione terapeutica a disposizione nel trattamento dell'OA in quanto associata ad un documentato effetto sintomatico sul dolore e per l'assenza di problematiche legate alla safety".

## Bibliografia

1. Conaghan PG et al; GUIDELINE DEVELOPMENT GROUP. Care and management of osteoarthritis in adults: summary of NICE guidance. *Br Med J* 2008; 336: 502-503
2. Brown GA. AAOS clinical practice guideline: treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg* 2013; 21: 577-579
3. Hochberg MC et al; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 465-474
4. Mcalindon TE et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22: 363-388
5. Bruyere O et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(3):25-63
6. Paoloni M et al. Appropriateness of clinical and organizational criteria for intra-articular injection therapies in osteoarthritis: A Delphi method consensus initiative among experts in Italy. *Ann Ist Super Sanità.* 2015; 51(2): 131-138
7. 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.* 2018 Jul;9(3):263-275
8. Conrozier T et al. EUROVISCO Recommendations for Optimizing the Clinical Results of Viscosupplementation in Osteoarthritis. *Cartilage.* 2018 Jun 1:1947603518783455
9. Bannuru RR et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015 Jan 6;162(1):46-54. doi: 10.7326/M14-1231.
10. Zou K et al. Examination of overall treatment effect and the proportion attributable to contextual effect in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2016 Nov;75(11):1964-1970. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208387. Epub 2016 Feb 16.
11. Maheu E et al. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Jun 19. pii: S0049-0172(18)30235-X. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.06.002. [Epub ahead of print]
12. Vannabouathong C et al.. Nonoperative Treatments for Knee Osteoarthritis: An Evaluation of Treatment Characteristics and the Intra-Articular Placebo Effect: A Systematic Review. *JBJS Rev.* 2018 Jul;6(7):e5.
13. Migliore A et al. The discrepancy between recommendations and clinical practice for viscosupplementation in osteoarthritis: mind the gap! *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015 Apr;19(7):1124-9.

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



## Medici Infiltratori italiani

ELENCO DEI MEDICI ESPERTI



[www.terapiainfiltrativa.it](http://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](http://www.terapiainfiltrativa.it)
- Compila il modulo online



