

il giornale della **Terapia Infiltrativa**

Notizie, interviste, approfondimenti



Highlights Congresso **ANTIAGE 2016** Roma

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
Viscosupplementazione e doping	4
La sfida della "early OA": c'è un ruolo per la terapia intra-articolare?	6
Prodotti intra-articolari e condrotossicità	8
Terapia infiltrativa con acido ialuronico: dal presente alla sfida del futuro	10
Ruolo di hylastan nella prevenzione delle condropatie negli atleti "young-old"	13

Introduzione

Molti i temi trattati e l'interesse suscitato nei partecipanti dalle sessioni di lavoro della sesta edizione del Simposio Nazionale ANTIAGE (Associazione Nazionale Terapia Intra-Articolare Anca Guida Ecografica).

Particolare rilievo è stato dato alla gestione dell'artrosi precoce, alla mancanza di una sua definizione standardizzata, alla necessità di identificare precocemente i pazienti che svilupperanno la malattia, per poter intervenire sui fattori modificabili e attuare degli interventi più efficaci, quando i sintomi sono ancora poco frequenti e di ridotta intensità.

Dal convegno è emerso come la terapia infiltrativa possa ritagliarsi un ampio spazio di intervento nel trattamento dell'early OA, non solo in termini di efficacia ma anche di maggiore accettazione del trattamento da parte del paziente: infatti, il ricorso ad un numero estremamente ridotto di iniezioni intra-articolari, quando l'artrosi è ancora pauci-sintomatica, induce il paziente a sentirsi meno medicalizzato rispetto a quando è costretto, invece, ad assumere trattamenti farmacologici orali a posologia più ravvicinata. È auspicabile che queste osservazioni preliminari possano presto trovare conferma in trial clinici disegnati e dimensionati *ad hoc*.

Degne di nota sono state le sessioni relative alle problematiche sull'impiego dei prodotti per la terapia infiltrativa in Medicina Sportiva, con particolare riferimento al doping.

Solo per fare un esempio: i benefici della viscosupplementazione nella Medicina dello Sport sono noti e documentati e l'acido ialuronico, indipendentemente dal peso molecolare, non è incluso nella lista internazionale WADA delle sostanze dopanti.

È necessario, però, fare una disamina più articolata di come e quando effettuare la viscosupplementazione negli atleti in quanto, se il trattamento risultasse ripetuto in modo eccessivo e finalizzato esclusivamente al miglioramento della performance (magari con il rischio, riducendo il dolore, di aumentare il sovraccarico muscolo-scheletrico ed indurre un'artrosi precoce), potrebbe configurarsi come un trattamento dubbio o, quanto meno, da evitare, ai fini del doping.

Altro tema affrontato nel corso del Simposio è stato quello dell'ottimizzazione dei regimi di trattamento a base di acido ialuronico. Dalle sessioni dedicate all'argomento è emersa l'importanza della ciclicità del trattamento, secondo schemi a periodicità differente a seconda dell'articolazione colpita, ma, comunque, indipendentemente dal dolore percepito dal paziente e prima della riacutizzazione sintomatologica, perché la malattia ha un andamento progressivo.

Il Simposio ha trattato poi, numerosi temi, dal futuro della terapia infiltrativa (con le opzioni più promettenti di terapia rigenerativa intra-articolare) alla condrotossicità delle diverse classi di prodotti utilizzati in terapia intra-articolare.

Con questo supplemento de **"Il Giornale della Terapia Infiltrativa"**, abbiamo cercato di offrire agli specialisti della salute, coinvolti a vario titolo nella terapia intra-articolare, un quadro d'insieme sulle ultime conoscenze teoriche e pratiche relative a questa tecnica. Sperando di essere riusciti nel nostro intento, auguriamo, quindi, una buona lettura!

Prof. Alberto Migliore

Viscosupplementazione e doping

Tratto dalla relazione del Dott. Giovanni Boni

Medico dello Sport, presidente della Federazione Medico Sportiva regione Umbria

Introduzione

La pratica dell'attività fisica presuppone il coinvolgimento delle articolazioni con conseguente sovraccarico ed usura nel tempo della cartilagine articolare. Questo è soprattutto valido per quelle discipline sportive dove si verifica il coinvolgimento ciclico di determinati distretti osteo articolari. Pertanto, la terapia infiltrativa, associata o meno alla fisioterapia, rappresenta nel campo della medicina dello sport un valido mezzo in grado di contrastare i danni derivati dai ripetuti stress articolari sia per atleti agonisti che non agonisti.

Un utilizzo inappropriato di sostanze/metodi di infiltrazione, tuttavia, potrebbe esporre al rischio di doping.

La World Anti-Doping Agency (WADA) è nata con l'obiettivo di portare coerenza alle politiche e regolamenti antidoping all'interno delle organizzazioni sportive e dei governi in tutto il mondo. Sul sito della WADA è possibile trovare informazioni molto complete ed aggiornate sull'argomento nonché l'elenco completo delle sostanze considerate dopanti aggiornato annualmente. Al fine di dare una panoramica completa sui prodotti utilizzati in ambito sportivo e la loro relazione in termini di sostanze potenzialmente dopanti, prendiamo in considerazione le sostanze maggiormente utilizzate in ambito infiltrativo nello sportivo.

Glucocorticoidi

L'infiltrazione di farmaci analgesici ed antinfiammatori in atleti è praticata da molto tempo in medicina sportiva. Tali farmaci sono stati utilizzati e continuano ad essere utilizzati per curare l'infiammazione e il dolore, ridurre i tempi di guarigione e diminuire il periodo di assenza dalle competizioni. Tuttavia l'uso ripetuto impone di valutare con attenzione sicurezza, tollerabilità e rischi dei corticoste-

roidi per via infiltrativa, che sono gravati da possibili complicanze locali e generali. L'impiego di glucocorticoidi è ammesso da WADA se somministrati per via intra-articolare, peri-articolare o nello spazio epidurale. Sono invece proibiti in competizione quando somministrati per via orale, endovenosa, intramuscolare o rettale.

Bisogna però prestare attenzione al fatto che la somministrazione per via intra-articolare è permessa purché il farmaco, al momento della competizione, non sia presente in circolo.

A tal riguardo, la WADA impone una settimana di stop con l'uso di cortisonico intra-articolare prima della gara, accompagnata da notifica alla propria federazione di appartenenza.

È invece permesso l'utilizzo di glucocorticoidi topici somministrati per via orale, auricolare, dermatologica, gengivale, nasale, oftalmica e perianale.

Acido ialuronico

La viscosupplementazione, in associazione con la fisioterapia, rappresenta, nel campo della medicina dello Sport, un valido mezzo in grado di contrastare i danni derivati dai ripetuti stress articolari e, quindi, un'innovazione nell'ambito della traumatologia sportiva, allargando gli orizzonti di applicazione clinica dell'acido ialuronico (Tabella 1). Inoltre, l'impiego dell'acido ialuronico non è gravato da problemi associati ad un utilizzo ripetuto nel tempo e costituisce, pertanto, un approccio complementare a quello dei cortisonici.

L'acido ialuronico non è incluso nella lista WADA delle sostanze proibite e quindi è permessa la somministrazione intra-articolare o intra-peritendinea sebbene infiltrazioni eccessivamente ripetute nel

Vantaggi della viscosupplementazione in Medicina dello Sport

Efficacia nelle tendinopatie e, in associazione con corticosteroidi, nell'epicondialgia laterale
Prevenzione del danno osteocartilagineo da stress articolare
Riduzione del tempo di recupero dopo trauma osteocartilagineo
Mantenimento dello stato di salute delle principali articolazioni coinvolte nel gesto atletico sportivo anche dopo la fine della carriera professionale

Tabella 1

tempo possono essere considerate degli illeciti. (Tabella 1)

Lubrificina

È permessa la somministrazione per via intra-articolare (tribosupplementazione) con lubrificina ricombinante, una proteina che, nella sua forma nativa, si situa nella parte superiore della cartilagine e, quindi, sulla superficie dell'articolazione.

Proloterapia

È permesso da WADA il ricorso alla proloterapia, tecnica infiltrativa consistente nell'iniezione di una soluzione di destrosio e soluzione fisiologica direttamente nel legamento o nel tendine lesionato o a livello intra-articolare.

PRP

La somministrazione intra- e peri-articolare di PRP (Platelet Rich Plasma) è oggi permessa. A tal riguardo WADA spiega che, nonostante il PRP contenga alcuni fattori di crescita di derivazione piastrinica (motivo di inclusione nella lista WADA delle sostanze proibite nel 2010), l'infiltrazione di PRP non migliora la prestazione atletica, pur avendo un sicuro effetto terapeutico.

Doping genetico

Rientrano nella lista dei metodi proibiti inclusi nella lista WADA delle sostanze/metodi dopanti: 1) il transfer di polimeri di

acidi nucleici o di analoghi di acidi nucleici; 2) l'uso di cellule modificate normalmente o geneticamente. Ciò in quanto questi metodi sono potenzialmente in grado di aumentare la performance atletica.

Manipolazione del sangue e ozonoterapia

Sono metodi proibiti da WADA, perché considerati dopanti, la manipolazione del sangue e dei componenti del sangue, intendendo: 1) la somministrazione o la reintroduzione di sangue autologo, allogenico (omologo) o eterologo, o di prodotti contenenti globuli rossi di qualsiasi origine, all'interno del sistema circolatorio; 2) l'incremento artificiale di assorbimento, trasporto o rilascio di ossigeno; 3) ogni forma di manipolazione intravascolare del sangue o dei componenti del sangue con mezzi fisici e chimici.

Alla luce di queste indicazioni, l'ozonoterapia, che non è di per sé dopante, può diventarlo se si associa a reinfusione di sangue autologo, al punto che WADA ne proibisce l'impiego sia prima che durante che dopo la prova agonistica.

Problemi irrisolti

Un problema che può sorgere è quello derivante dall'impiego inappropriato di farmaci o di medical device che non sono farmacologicamente dopanti: è possibile, infatti, che anche una somministrazione frequente di sostanza lecita (es: acido ialuronico) possa configurare problemi di carattere medico-legale.

Di qui la richiesta, da parte della Federazione dei Medici Sportivi Italiani (FMSI), della instaurazione di un tavolo di lavoro con il Ministero della Salute riguardo all'utilizzo di medical device come gli acidi ialuronici in medicina del-

lo sport, in modo tale da poter fornire al medico sportivo delle linee guida sicure riguardo alla via di somministrazione e dosaggio della sostanza infiltrata e tempistica dell'infiltrazione rispetto ad una competizione.

La sfida della “early OA”: c'è un ruolo per la terapia intra-articolare?

Tratto dalla relazione del Prof. Alberto Migliore

UOC di Reumatologia dell'Ospedale Fatebenefratelli di Roma

Verso una definizione standardizzata di 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, 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 allo stato attuale 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, coordinata dal prof. Migliore, alla quale hanno partecipato circa 20 esperti provenienti da 17 Paesi (Europa del Sud e dell'Est).

La Consensus ha pertanto sviluppato una definizione preliminare di “early OA” basata su 4 criteri di applicabilità: assenza di artrite infiammatoria o dolore generalizzato, età maggiore di 50 anni o di 40 anni in presenza di almeno un fattore di rischio, grado radiologico di Kellgren e Lawrence pari a 0. Si applica la definizione di “early OA”

facendo riferimenti a un algoritmo che combina sintomi e fattori di rischio secondo i seguenti scenari: in assenza di fattori di rischio sono necessari 3 o più sintomi; in presenza di 1 fattore di rischio 2 o più sintomi sono necessari; in presenza di 2 o più fattori di rischio è sufficiente anche un solo sintomo.

I sintomi da prendere in considerazione sono presenza di dolore al ginocchio, in assenza di recente traumi o lesioni, ovvero dolore nel salire o scendere le scale o aumentato dal sovraccarico, o rigidità articolare di breve durata quando si avvia il movimento.

I fattori di rischio cui fare riferimento ai fini della definizione di diagnosi sono sovrappeso, storia familiare di OA, precedenti lesioni a carico del ginocchio, malallineamento, dismetria arti inferiori, OA in altri distretti, sindrome metabolica, ipermobilità.

I criteri di applicazione di questa definizione, l'algoritmo utilizzato, i sintomi obbligatori, la durata della sintomatologia riferita e i fattori di rischio di early OA sono descritti in [Tabella 2](#).

La proposta di definizione di “early OA” emersa dalla Consensus sarà prossimamente sottoposta a processo di validazione mediante apposito studio, il cui reclutamento avrà inizio il prossimo anno. Una volta che la definizione di “early OA” sarà validata e accettata, sarà importante

Definizione di “early OA” secondo la consensus SIR: criteri	
Criteri di applicabilità	
Assenza di artriti infiammatorie o dolore generalizzato	
>50 anni di età	
>40 anni solo se almeno un fattore di rischio presente	
Kellgren e Lawrence = 0	
Assenza di trauma o danno recente	
Algoritmo	
In assenza di fattori di rischio due sintomi obbligatori sono necessari	
In presenza di uno o due fattori di rischio, necessario almeno un sintomo obbligatorio	
In presenza di 3 o più fattori di rischio, necessario almeno un sintomo obbligatorio	
Sintomi obbligatori	Fattori di rischio
1) qualsiasi dolore a carico del ginocchio (in assenza di recente trauma o danno) es. dolore quando si salgono le scale, dolore aumentato dal carico	Sovrappeso (BMI>25)
2) rigidità di breve durata alla ripresa dei movimenti	Storia familiare di OA
Durata dei sintomi	Precedente danno a carico ginocchio
Inferiore ai 6 mesi	Disallineamento
	Asimmetria arti inferiori
	OA in altri distretti
	Sindrome metabolica
	Ipermobilità

Tabella 2

andare ad individuare i biomarker specifici di questa fase di malattia.

In questo modo sarà possibile individuare i soggetti in fase precoce a rischio elevato di progressione di malattia per contenere ed ottimizzare le spese del trattamento precoce.

Le evidenze a favore della terapia infiltrativa nell’early OA: focus sull’impiego di acido ialuronico

Ciò premesso, e in attesa di una definizione standardizzata e condivisa di early OA, quando si parla oggi di “early OA”, in let-

teratura si identificano i 3 stadi seguenti: lo stadio pre-radiografico di OA paucisintomatica (oggetto della definizione proposta in consensus e target futuro di trattamento); 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, e devono sollecitare l’attenzione del medico in quanto la sintomatologia esperita dai pazienti è destinata a progredire.

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 della malattia.

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

Il trattamento precoce con acido ialuronico per via intra-articolare non appare inferiore alla terapia con FANS nella fasi precoci di gonartrosi, mostrando una sicurezza superiore in questa tipologia di pazienti.

Quali schemi di trattamento sono più efficaci nell'early OA?

La farmacologia mette a disposizione, oggi, molte formulazioni di acido ialuronico che differiscono in base al PM, alla concentrazione, alla presenza o meno di cross-linking. Sta, pertanto, alla sapienza del professionista scegliere il prodotto adatto per il paziente adatto.

È auspicabile, e sarebbe opportuno, che la ricerca farmacologica sull'impiego di formulazioni diverse di acido ialuronico ad uso terapeutico per la cura della sintomatologia dolorosa associata all'OA, investisse nella realizzazione di studi su modelli animali di OA post-traumatica o spontanea in fase precoce e, nell'uomo, di trial ben disegnati con outcome ad hoc, al fine di saggiare la possibilità di utilizzare questi prodotti, insieme alla correzione dei fattori di rischio modificabili legati allo stile di vita, per arrestare la progressione inesorabile di malattia.

Prodotti intra-articolari e condrotossicità

*Tratto dalla relazione della Dr.ssa Asmaa Mahmoud
Università Tor Vergata Di Roma*

Introduzione

L'osteoartrosi, essendo notoriamente una patologia cronica, necessita di trattamenti a lungo termine. È importante, quindi, prendere in esame i possibili rischi legati all'impiego a lungo termine dei prodotti utilizzati e, in particolare, la possibilità che questi possano dare tossicità a livello cartilagineo.

Condrotossicità dei diversi prodotti intra-articolari

A livello articolare la condrotossicità si manifesta con la presenza di alterazioni della sintesi delle proteine del collagene o anche come necrosi, apoptosi dei condrociti stessi e, solamente in alcuni casi,

in termini di alterazioni visibili a livello radiografico.

I prodotti per i quali, ad oggi, sono stati riscontrati elementi di condrotossicità sono i corticosteroidi, gli anestetici locali ed i FANS. Per ognuno di essi daremo una breve panoramica dei dati disponibili sulla loro sicurezza d'impiego nel lungo periodo e di eventuali elementi di condrotossicità associati ad un uso prolungato nel tempo.

Corticosteroidi

La forte azione antinfiammatoria dei corticosteroidi si accompagna ad effetti che possono determinare cambiamenti sfavorevoli nell'architettura del tessuto cartila-

gineo soprattutto quando utilizzati per lunghi periodi di tempo.

Ad esempio, in letteratura è stato documentato come l'impiego di corticosteroidi fluorurati risulti maggiormente associato a rottura del tendine e atrofia sottocutanea rispetto a quelli non fluorurati.

Inoltre, è stato osservato che tra gli effetti collaterali degli steroidi, vi sia una ridotta sintesi della matrice cartilaginea e/o un aumento della degradazione dei proteoglicani (studi *in vivo* e *in vitro*)

Tuttavia, i risultati di una revisione sistematica della letteratura del 2015, che si è concentrata sugli effetti comuni dei cortisonici intra-articolari, hanno mostrato l'esistenza di correlazioni dose-dipendenti e tempo-dipendenti tra l'impiego di cortisonici intra-articolari e la condrotossicità. Pertanto, un utilizzo appropriato di questi prodotti per un breve lasso di tempo e a basse concentrazioni costituisce un valido strumento per il raggiungimento degli obiettivi clinici desiderati.

Anestetici locali

Dati disponibili in letteratura relativi a prove di condrotossicità con diversi anestetici locali somministrati per via intra-articolare (bupivacaina 0,25%, lidocaina 1%, ropivacaina 0,5%) hanno evidenziato l'esistenza di una correlazione negativa tra la dose e il tempo di esposizione al farmaco da un lato e l'integrità della membrana dei condrociti dall'altro.

Tuttavia, la bupivacaina risulta essere maggiormente condrotossica, anche se la vitalità dei condrociti sembra essere maggiore quando si utilizza questo anestetico locale.

La morfina, invece, sembra essere meno citotossica sulla cartilagine umana rispetto alla bupivacaina, mentre con la lidocaina gli effetti di tossicità sui condrociti sono in numero inferiore rispetto a quelli registrati con bupivacaina.

L'uso di ketamina, al contrario, non è

raccomandato perché associato a forti elementi di condrotossicità. È stato dimostrato, infine, come l'aggiunta di magnesio agli anestetici locali comporti una riduzione dell'effetto citotossico sui condrociti articolari (maggiore vitalità cellulare rispetto a quanto osservato con il solo trattamento con anestetici locali (lidocaina $p=0,033$; levobupivacaina $p=0,007$; bupivacaina $p<0,001$; ropivacaina $p<0,001$), suggerendone un razionale d'impiego di questa sostanza nell'analgesia intra-articolare.

FANS

Per quanto riguarda i FANS, esistono documentazioni di condrotossicità dose e tempo-dipendenti provenienti, per ora, prevalentemente da studi *in vitro*. I pochi dati a disposizione sono fra loro discordanti ed andrebbero approfonditi con ulteriori studi.

Acido ialuronico

Molti sono gli acidi ialuronici in commercio che differiscono per origine, concentrazione, presenza o meno di cross-linking. Ma, al di là delle specifiche caratteristiche, studi di laboratorio mostrano che tutti gli acidi ialuronici agiscono su varie citochine pro-infiammatorie, inibendole oppure aumentando la produzione degli antagonisti dell'infiammazione. In genere si ritiene che i prodotti a basso PM abbiano un effetto biologico maggiore, in quanto il legame tra le molecole di acido ialuronico e i suoi recettori (CD44, ICAM-1, RAHMM) è ottimale per PM tra 0,5 e 1 MDa, ma comunque esistente fino ai 4 MDa. Tuttavia, la questione non è semplice: infatti, l'azione su varie citochine non è tipica solo dei bassi PM e, comunque, i prodotti cross-linkati, di fatto, vengono poi degradati all'interno dell'articolazione in catene più piccole.

Gli studi clinici hanno evidenziato che tutti gli AI riducono il dolore, migliorano

la funzione articolare e riducono il consumo di antinfiammatori. Oltre all'effetto sintomatico, iniziano a esserci evidenze – sia nel modello animale sia nell'uomo – che questi prodotti (quanto meno quelli cross-linkati) possano agire anche sul danno strutturale, modificando quindi il decorso dell'OA. I dati di alcuni studi recenti hanno infatti evidenziato un effetto di controllo dell'ingrandimento degli osteofiti ed effetti condroprotettivi. Pertanto, nel caso dell'acido ialuronico, più che di effetti condrotossici, si sono evidenziati effetti anti-infiammatori e condroprotettivi delle varie formulazioni documentati in molti studi.

PRP

Gli studi sulla condrotossicità del PRP non hanno documentato alcun effetto iperplastico di PRP mentre hanno dimo-

strato come, a seguito dell'esposizione a questo trattamento, condrociti e tenociti umani mostrino una vitalità cellulare elevata.

Pertanto, allo stato attuale, non esistono prove di condrotossicità derivanti dall'impiego di questo trattamento.

Conclusioni

I prodotti per i quali, ad oggi, sono stati riscontrati elementi di condrotossicità sono i corticosteroidi, gli anestetici locali ed i FANS.

Non sono stati documentati problemi di condrotossicità in merito alla viscosupplementazione con acido ialuronico.

A differenza dei cortisonici, il cui uso è raccomandato per brevi periodi e nelle fasi acute di infiammazione articolare, l'AI si conferma il trattamento di lungo periodo maggiormente tollerato e sicuro.

Terapia infiltrativa con acido ialuronico: dal presente alla sfida del futuro

*Tratto dalla relazione del Dott. Sergio Crimaldi
Ospedale S. Luca, Lucca*

Introduzione

Come è noto, la terapia infiltrativa articolare trova impiego nelle patologie articolari infiammatorie (non infette) e degenerative caratterizzate da dolore quali l'artrosi e l'artrite e le patologie dei tessuti molli (capsuliti, tendiniti, tenosinoviti, borsiti, fasciti, fibrositi...).

Ai cortisonici e alle diverse formulazioni di acido ialuronico, che rappresentano i capisaldi della terapia infiltrativa, si sono affiancate negli anni nuove opzioni terapeutiche, come PRP, cellule mesenchimali (da sole o in associazione a fattori di crescita), polinucleotidi, gel di poliacrilammide.

Gli acidi ialuronici non sono tutti uguali: quali vantaggi e quali conseguenze?

Nonostante la viscosupplementazione con acido ialuronico rappresenti una strategia terapeutica molto diffusa nella gestione dell'osteoartrosi, in quanto in grado di ridurre la sintomatologia e migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti dalla malattia, le raccomandazioni a supporto di questo trattamento sono spesso contraddittorie. Per spiegare queste discrepanze bisogna tener conto da un lato che gli acidi ialuronici non sono tutti uguali e che le varie formulazioni disponibili sul mercato differiscono per molteplici aspetti quali il peso molecolare, la concentrazione, la presenza o meno di cross-linking; dall'altro è da considerare che queste differenze si ri-

Effetto delle diverse formulazioni di acido ialuronico in base alle caratteristiche dei prodotti

	PM 500-730 KDa	PM >1.500 KDa	Acidi ialuronici cross-linked
Attività biologica	++	-	-
Viscoelasticità elevata	-	+	++
Residence Time	-	+	++

Tabella 3

percuotono sulle caratteristiche metodologiche degli studi clinici che differiscono in termini di tipo di prodotto utilizzato, regime terapeutico, tipo di paziente e articolazione da infiltrare. Tutti questi aspetti andranno poi a ripercuotersi sulle linee guida che prendono origine proprio da questi studi e quindi dalla eterogeneità dei dati.

Pertanto, se da un lato le differenze esistenti fra i vari prodotti permettono di scegliere quello più adatto alle esigenze del paziente (Tabella 3), dall'altro può succedere di imbattersi in linee guida e studi contraddittori.

Le indicazioni d'impiego della terapia infiltrativa si sono allargate

L'aggiunta di nuove opzioni di trattamento, che si sono affiancate alla viscosupplementazione con le diverse formulazioni di acido ialuronico disponibili, nonché l'avanzamento degli studi sui meccanismi alla base dell'effetto terapeutico di questi prodotti, ha portato, inevitabilmente, ad un allargamento delle indicazioni d'impiego della terapia infiltrativa (Tabella 4) rispetto all'indicazione classica, che

consiste nel trattamento dell'OA o della condropatia di grado lieve moderato.

Allo stato attuale, esistono risultati contrastanti sugli effetti del trattamento intra-articolare a base di acido ialuronico nei diversi stadi radiologici di OA: alcuni studi suggeriscono che l'acido ialuronico non è efficace nei casi di OA avanzata, mentre altri ne mostrano l'efficacia.

Inoltre, le evidenze disponibili suffragano l'impiego del trattamento con acido ialuronico in tutte le articolazioni colpite (caviglia, gomito, mani) o a livello tendineo.

L'aspetto della prevenzione (effetto condroprotettivo) è stato analizzato in diversi studi che hanno evidenziato come esso risulterebbe maggiormente associato all'impiego di formulazioni a base di acido ialuronico cross-linked. Per ciò che riguarda il ricorso alla viscosupplementazione dopo artroscopia chirurgica esiste una letteratura molto nutrita: a tal proposito, infatti, si contano circa 110 lavori, la maggior parte dei quali depone per un miglioramento clinico precoce, a seguito del trattamento.

Allo stesso tempo, però, due studi recenti hanno messo in crisi questa visione, docu-

Indicazioni documentate d'impiego del trattamento infiltrativo a base di acido ialuronico

- Coadiuvante in qualunque artropatia traumatica, metabolica, flogistica, che determina un'alterazione del liquido sinoviale
- Osteoartrosi di vario grado
- Tendini e varie articolazioni
- Condropatia localizzata o diffusa di vario grado
- Post-artroscopia

Tabella 4

mentando l'assenza di un miglioramento clinico derivante dalla viscosupplementazione post-intervento di meniscectomia parziale (Filardo et al. Am J Sports Med. 2016) o di ricostruzione del legamento crociato anteriore (Di Martino A et al. Am J Sports Med. 2016). A tal riguardo, è probabile che alla perdita di significatività statistica dell'effetto terapeutico di viscosupplementazione abbia contribuito l'impiego di dosi elevate di soluzione fisiologica (in un caso) e l'esecuzione di artrocentesi (nell'altro) come placebo, due interventi noti per non avere un effetto clinico nullo.

Le formulazioni di acido ialuronico, inoltre, vengono attualmente impiegate anche nel trattamento di quella "zona grigia" che va dalla terapia orale anti-infiammatoria (con FANS) all'impianto di protesi articolare. Questa "zona grigia" è attualmente contestata all'artroscopia che, stando ad alcuni studi, non sembra ritardare ma addirittura accelerare l'artrosi, anticipando il ricorso alla protesi articolare.

Le indicazioni empiriche al ricorso del trattamento infiltrativo in questo frangente,

pertanto, si concentrano sui casi non operabili, sui pazienti che non vogliono o che attendono di essere sottoposti ad intervento protesico articolare.

Il futuro della terapia infiltrativa: quali novità per l'impiego di acido ialuronico?

Sono due gli obiettivi della terapia infiltrativa nel prossimo futuro: 1) il passaggio dalla condroprotezione alla condrorigenerazione; 2) il passaggio da mera opzione di contrasto della sintomatologia alla possibilità di prevenire, e quindi modificare, il decorso della patologia sin nelle fasi precoci di OA.

Il conseguimento di questi due obiettivi ipotizza il ricorso nel primo caso alle terapie rigenerative combinate e, nel secondo caso, alla terapia genica.

In futuro, pertanto, si assisterà ad un cambio di paradigma nel trattamento dell'OA, dove al RELIEF della sintomatologia, reso possibile dalla terapia infiltrativa e al REPLACE delle protesi articolari, si assisterà all'affermarsi degli interventi di REPAIR.

KEY POINTS

- ➔ Acido ialuronico, cortisonici per via intra-articolari e PRP non sono considerate sostanze dopanti nello sportivo, salvo alcune attenzioni per casi particolari.
- ➔ I prodotti per i quali, ad oggi, sono stati riscontrati elementi di condrotossicità sono i corticosteroidi, gli anestetici locali ed i FANS.
- ➔ Non sono stati documentati problemi di condrotossicità in merito alla viscosupplementazione con acido ialuronico che si conferma il trattamento di lungo periodo maggiormente tollerato e sicuro.
- ➔ Guardando al futuro sarebbe auspicabile un passaggio da un trattamento finalizzato al RELIEF della sintomatologia all'affermarsi degli interventi di REPAIR.

Ruolo di hylastan nella prevenzione delle condropatie negli atleti “young-old”

Tratto dalla relazione del Dott. Sergio Crimaldi

Ospedale S. Luca, Lucca

Introduzione

Con la definizione di atleti “young-old” si intendono quegli sportivi di età matura con un livello di attività fisica elevato in confronto all'età anagrafica.

Questi atleti possono andare incontro ad artrosi lieve-moderata, che manifesta i primi sintomi all'aumento delle richieste funzionali, come si riscontra comunemente durante lo svolgimento di attività sportiva. Tuttavia, lo sviluppo di artralgia prolungata può insorgere in seguito a microtraumi ripetuti ed infortuni che possono avvenire nel corso della pratica sportiva.

Qual è il ruolo dell'ortopedico nel trattamento di questi atleti?

Il ruolo dell'ortopedico è quello di aiutare a superare il problema che ha portato il paziente alla sua osservazione (mobilità ridotta, sintomatologia dolorosa) e, nel contempo, ristabilire i confini di cosa può continuare a fare il paziente.

In prima battuta, pertanto, il ruolo del sanitario sarà quello di bilanciare il riposo e l'attività fisica, per consentire il recupero dell'articolazione. In secondo luogo, invece, dovrà essere perseguita la riduzione/miglioramento dei fattori di rischio aggiuntivi (peso/farmaci/orario di allenamento/vestiario). In ultima battuta, invece, se gli interventi precedentemente citati non sono stati sufficienti si potrà far ricorso alla viscosupplementazione (la chirurgia è sconsigliata), ricordando al paziente che, a questo livello, il grado di attività fisica ideale che si promette di dare con questo intervento sarà quello che non dà problemi di salute.

Qual è il ruolo della viscosupplementazione nel trattamento delle condropatie?

Come è noto, la viscosupplementazione consente il recupero delle proprietà reologiche (viscoelastiche) del liquido sinoviale attraverso l'introduzione diretta in articolazione di un farmaco/device a base di acido ialuronico. L'effetto condroprotettivo, che rimane la sfida del futuro della terapia infiltrativa, sembra essere un effetto possibile associato all'impiego di acido ialuronico, in particolare di quelli cross-linkati.

Dati di efficacia condroprotettiva di Hylastan SGL-80 nei pazienti “young-old”

Le infiltrazioni intra-articolari di Hylastan SGL-80 in atleti “young-old” possono portare ad una riduzione significativa della sintomatologia dolorosa e ad un recupero funzionale in atleti “young-old”, affetti da gonartrosi, come documentato in uno studio clinico presentato nel corso di questo congresso.

Hylastan SGL-80 è un acido ialuronico cross-linked, ottenuto mediante fermentazione batterica, in cui il prodotto finale è costituito, per l'80% da un gel di acido ialuronico cross-linked, dotato di buone proprietà reologiche, e per il 20% da una formulazione liquida a basso PM. Quest'ultima è dotata di effetto biologico immediato (viscoinduzione, controllo apoptosi...) che si associa all'effetto importante di viscosupplementazione dato dalla porzione cross-linkata, la quale è essa stessa in grado poi nel tempo di rilasciare piccoli frammenti di acido ialuronico che prolungano l'efficacia del

trattamento ben oltre il suo tempo di permanenza nell'articolazione.

La seconda caratteristica positiva di Hylastan SGL-80 è che questa formulazione presenta un angolo di fase (rapporto tra elasticità e viscosità) praticamente sovrapponibile a quello dell'acido ialuronico presente nel liquido sinoviale.

Inoltre, essendo un prodotto cross-linkato, è dotato di un "cushioning effect", ovvero di un'azione antalgica dovuta ad un effetto cuscinetto in grado di spegnere l'attività delle fibre afferenti nocicettive della capsula articolare (Bagga et al. Rheumatology, 2006).

Sono stati analizzati ad 1, 3 e 6 mesi dall'inizio del trattamento i risultati relativi a 70 pazienti (età media= 67 anni), affetti da gonartrosi di grado I-III (secondo la classificazione Kellgren-Lawrence) – su 100 pazienti inizialmente reclutati – naive per trattamento intra-articolare nel corso dell'anno precedente l'inizio dello studio.

Questi svolgevano attività fisica per almeno 40 minuti al giorno 3 volte alla settimana e sono stati sottoposti ad iniezione intra-articolare singola al ginocchio con Hylastan SGL-80.

La valutazione del dolore è stata fatta mediante scala VAS (0-10), mentre per la valu-

tazione della disabilità e del recupero funzionale sono stati utilizzati l'indice Lequesne (0-24) e il questionario WOMAC (0-96).

Il trattamento con Hylastan SGL-80 si è dimostrato altamente efficace sia sul sintomo dolore che sulla disabilità/recupero funzionale: i dati a 6 mesi hanno documentato, infatti, una riduzione del 30% del punteggio VAS, del 16,5% dell'indice Lequesne e del 10,7% del punteggio WOMAC. (Figura 1)

Lo studio, inoltre, ha confermato la sicurezza d'impiego di Hylastan SGL-80, con un'incidenza non significativa di eventi.

Nel complesso, i dati di questo studio depongono a favore della capacità di questo trattamento, di ripristinare un ambiente articolare fisiologico, di agevolare il recupero o il mantenimento dell'omeostasi articolare degli atleti "young-old" che sottopongono le articolazioni a stress meccanici sproporzionati o in presenza di condizioni di prolungata immobilizzazione articolare a seguito di infortunio.

Sono necessari, ora, nuovi studi, che confermino quanto osservato in clinica con tempi di follow-up più lunghi (tipici della valutazione dell'aspetto radiografico dell'osteoartrite) per analizzare anche un possibile effetto di rallentamento della progressione di malattia.

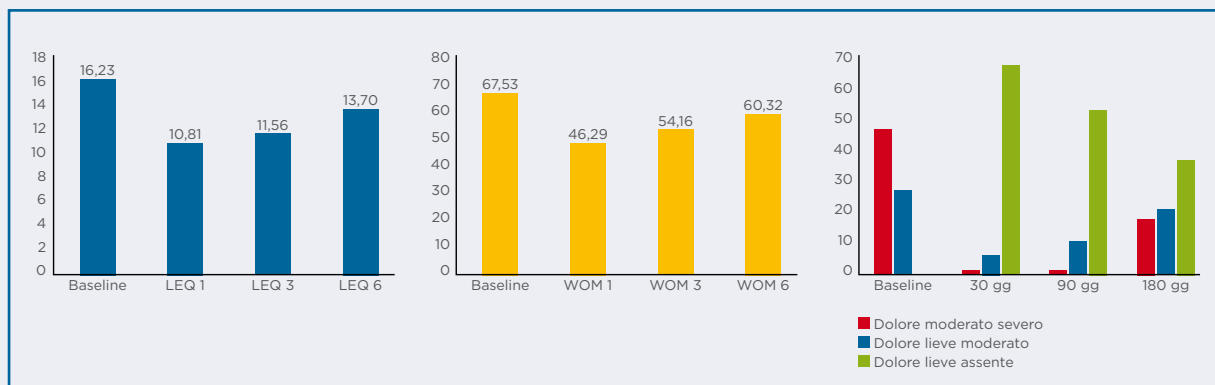


Figura 1 - Effetto della viscosupplementazione con Hylastan SGL-80 sulla funzionalità e il recupero funzionale (indice Lequesne, punteggio WOMAC) e la sintomatologia dolorosa (punteggio VAS) in atleti "young-old" affetti da gonartrosi

KEY POINTS

- Hylastan SGL-80 è un acido ialuronico cross-linked, ottenuto mediante fermentazione batterica, in cui il prodotto finale è costituito, per l'80% da un gel di acido ialuronico cross-linked, dotato di buone proprietà reologiche, e per il 20% da una formulazione liquida a basso PM.
- La miscela 80:20 associa un effetto biologico immediato (viscoinduzione, controllo apoptosi...) ad un effetto prevalente di viscosupplementazione dato dalla porzione cross-linkata.
- Le caratteristiche reologiche di Hylastan SGL-80 sono del tutto paragonabili a quelle del liquido sinoviale sano (stesso angolo di fase) che si traducono in un "cushioning effect", ovvero un'azione antalgica dovuta ad un effetto cuscinetto in grado di spegnere l'attività delle fibre afferenti nocicettive della capsula articolare.
- Il trattamento con Hylastan SGL-80 si è dimostrato altamente efficace sia sul sintomo dolore che sulla disabilità/recupero funzionale: dopo 1 mese dal trattamento la maggior parte dei pazienti riportavano un dolore di entità lieve o assente.

