



SOCIETÀ ITALIANA
G.U.I.D.A.

PER LA GESTIONE UNIFICATA E INTERDISCIPLINARE
DEL DOLORE MUSCOLO-SCHELETRICO E DELL'ALGODISTROFIA

I CONGRESSO NAZIONALE

NAPOLI *9-11 marzo 2017*

Presente e futuro della terapia articolare. Quali indicazioni e quali prospettive?

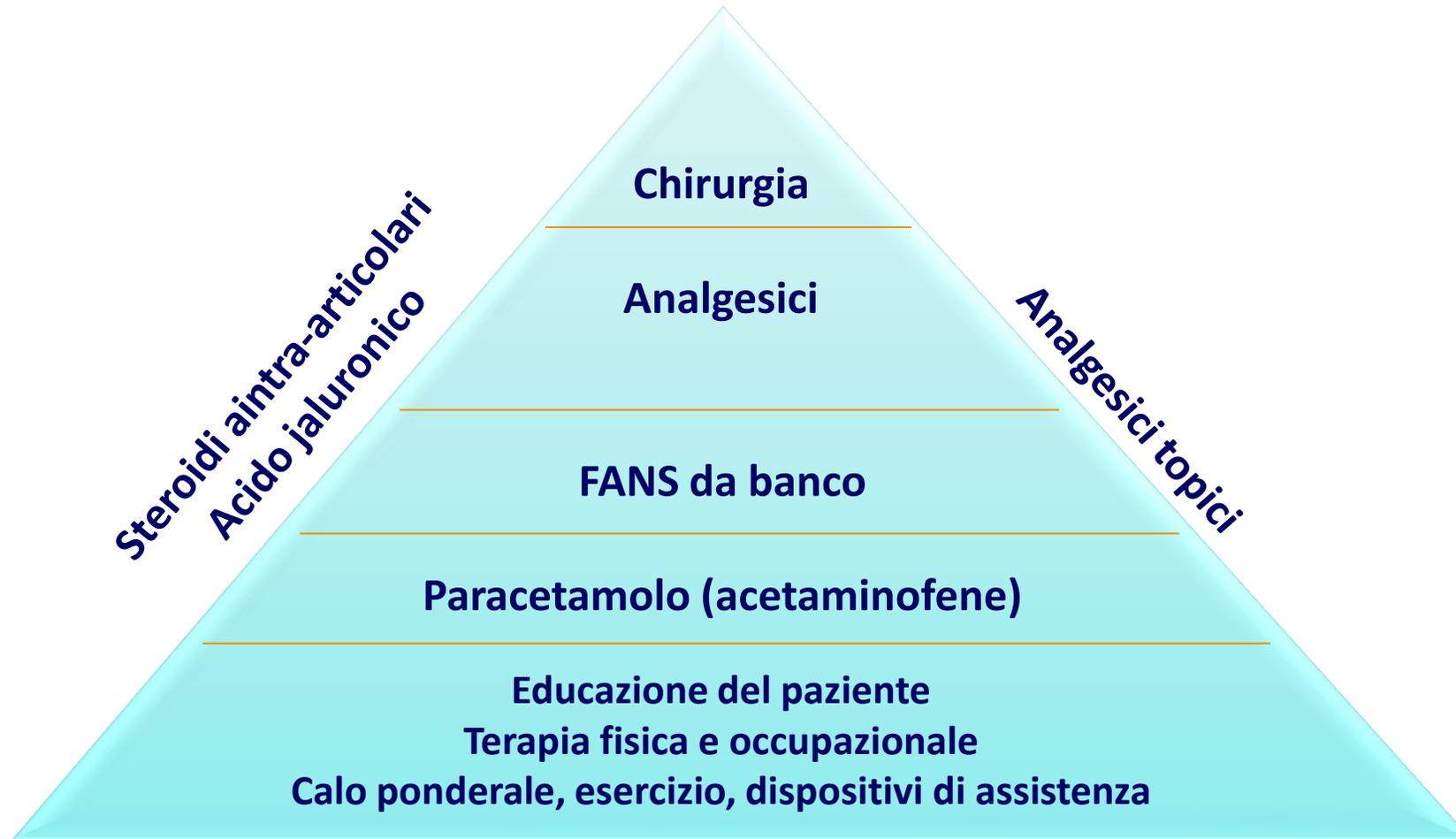


Dott. Orazio De Lucia

*Divisione e Cattedra di Reumatologia
dell'Università degli Studi di Milano
ASST Gaetano Pini-CTO
Milano*



Terapia dell'artrosi: principi generali



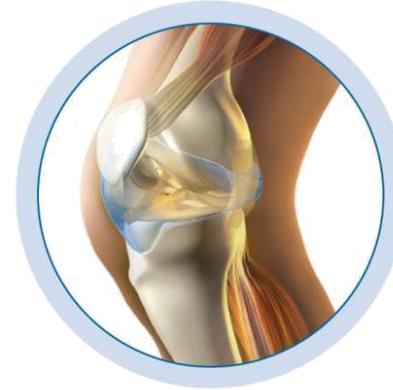
Nella pratica clinica l'infiltrazione quando?



Presenza di flogosi articolare



Steroidi intra articolari



Assenza di flogosi articolare



Acido ialuronico

Siete d'accordo con le linee guida di trattamento esposte?

- Si
- No

CONTROVERSIE

Gli effetti terapeutici delle infiltrazioni intra-articolari di acido ialuronico sono ancora oggetto di controversie

Rutjes AWS 2012 . A systematic review and meta-analysis:

“Nei pazienti con osteoartrosi del ginocchio la viscosupplementazione è associata ad un beneficio lieve e clinicamente rilevante e ad un aumentato rischio di eventi avversi gravi”

AAOS Treatment of Osteoarthritis of the Knee: Evidence-Based Guideline, 2nd Edition 2013:

“Non supporta l'uso della viscosupplementazione per il trattamento dell'osteoartrosi del ginocchio



Perché?

A causa della significativa eterogeneità degli studi e della mancanza di uniformità nella valutazione della progressione radiologica del danno articolare.

US-Approved Intra-Articular Hyaluronic Acid Injections are Safe and Effective in Patients with Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Saline-Controlled Trials

Larry E. Miller^{1,2} and Jon E. Block²

Abstract: We conducted a systematic review and meta-analysis of randomized saline-controlled trials to determine the safety and efficacy of US-approved intra-articular hyaluronic acid (IAHA) injections for symptomatic knee osteoarthritis. A total of 29 studies representing 4,866 unique subjects (IAHA: 2,673, saline: 2,193) were included. IAHA injection resulted in very large treatment effects between 4 and 26 weeks for knee pain and function compared to pre-injection values, with standardized mean difference (SMD) values ranging from 1.07–1.37 (all $P < 0.001$). Compared to saline controls, SMDs with IAHA ranged from 0.38–0.43 for knee pain and 0.32–0.34 for knee function (all $P < 0.001$). There were no statistically significant differences between IAHA and saline controls for any safety outcome, including serious adverse events (SAEs) ($P = 0.12$), treatment-related SAEs ($P = 1.0$), study withdrawal ($P = 1.0$), and AE-related study withdrawal ($P = 0.46$). We conclude that intra-articular injection of US-approved HA products is safe and efficacious in patients with symptomatic knee osteoarthritis.

Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders 2013;6 57-63

«un efficace trattamento dell'OA del ginocchio con effettivi benefici»

Bellamy N 2004

Il peccato originale dell'acido ialuronico



**E' un device e
non un farmaco**

Si ringrazia il Dott. A. Migliore

AAOS 2013 ginocchio

Raccomandazioni AAOS riguardanti la gestione dell'OA del ginocchio:
raccomandazione definita come "forte" nel non raccomandare l'uso di acido ialuronico intrarticolare

Questa raccomandazione è stata ottenuta dopo l'analisi di 14 studi (tre studi di evidenza elevata e 11 studi di evidenza moderata) e si è basata sulla mancanza di prove di efficacia e non sul potenziale danno indotto da tale tipo di trattamento

ACR 2013 ginocchio

Il gruppo di esperti non raccomanda l'uso di acido ialuronico intra-articolare nel ginocchio, ad eccezione di casi selezionati

Le raccomandazioni riguardano l'acido ialuronico intra-articolare, la duloxetina e i FANS topici a causa della mancanza di dati provenienti dagli RCT

[HOCHBERG MC, ALTMAN RD, APRIL KT, BENKHALTI M, GUYATT G, MCGOWAN J, TOWHEED T, WELCH V, WELLS G, TUGWELL P; 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.]

OARSI 2013 ginocchio

Le nuove linee guida OARSI per la gestione dell'OA del ginocchio evidenziano l'utilizzo non sicuro dell' HA per le infiltrazioni IA.

I dubbi in materia di sicurezza sono tratti dagli stessi studi utilizzati da altre società scientifiche e hanno sempre un basso livello di evidenza

È interessante notare che, i dati riguardanti la sicurezza dell'acido ialuronico intra-articolare presenti nei registri nazionali non sono stati presi in considerazione

NICE 2008 ginocchio

Il medico deve astenersi dal consigliare l'uso dell'acido ialuronico intra-articolare, ma può utilizzarlo se il paziente lo richiede.

CONAGHAN PG, DICKSON J, GRANT RL; GUIDELINE DEVELOPMENT GROUP. Care and management of osteoarthritis in adults: summary of NICE guidance. *Br Med J* 2008; 336: 502-503

CONSIDERAZIONI ISIAT EXPERT PANEL -1

- osteoartrosi come malattia cronica-

I pazienti provenienti dai trial randomizzati controllati differiscono profondamente dai pazienti che si incontrano durante la pratica clinica.

Le linee guida dovrebbero essere create non solo utilizzando i dati degli studi randomizzati, che sono essenziali per comprendere alcuni aspetti dei farmaci esaminati, ma anche dai registri della pratica clinica.

CONSIDERAZIONI ISIAT EXPERT PANEL – 2

- la necessità di alti livelli di evidenza-

Attingere le raccomandazioni dai dati di meta-analisi potrebbe essere una metodica errata:

- la meta-analisi dovrebbe considerare la forza in termini di evidenza di ciascuno studio.
- La valutazione dell'effetto ottenuto è da considerarsi in modo diverso in una malattia cronica come l'OA, e forse la soglia di efficacia avrebbe dovuto essere attentamente riconsiderata.

CONSIDERAZIONI ISMAT EXPERT PANEL – 3

- l'esigenza di soglie di evidenza condivise riguardanti la sicurezza e l'efficacia -

Le raccomandazioni recenti sono state tratte da una recente pubblicazione di Rutjes su Ann Intern Med nel 2012.

Se vengono inclusi solo studi di buona evidenza scientifica, l'efficacia dell'HAIA si innalza ben al di sopra della soglia di evidenza di efficacia per una malattia come OA.

Il livello di efficacia del paracetamolo è di 0,1, mentre quello dell'IAHA, per entrambe le meta-analisi (Rutjes et al e Bannuru et al), è ben al di sopra di tale livello. Nonostante ciò nelle raccomandazioni di tutte le linee guida internazionali, ad eccezione di quelle NICE, il paracetamolo rappresenta comunque la terapia di prima linea.

Migliore A, Bizzi E, Herrero-Beaumont J, Petrella RJ, Raman R, Chevalier X. 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.

CONSIDERAZIONI ISIAT EXPERT PANEL – 4

- l'importanza di outcome rilevanti -

- Per quanto riguarda la scelta degli endpoint, una valutazione sul danno strutturale della malattia deve essere effettuata a lungo termine, mentre questo è molto difficile durante gli RCT, a causa di tempi di follow-up di solito più brevi di un anno.
- Un outcome come la necessità di protesi articolare dovrebbe essere considerato al momento di elaborare le raccomandazioni per quanto riguarda l'uso delle diverse opzioni terapeutiche.
- Non ci sono studi riguardo il ritardo di protesizzazione del ginocchio nei pazienti sottoposti a FANS o antidolorifici

Migliore A, Bizzi E, Herrero-Beaumont J, Petrella RJ, Raman R, Chevalier X. 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.

CONSIDERAZIONI ISMAT EXPERT PANEL – 5

- il problema di una corretta comparazione-

- Deve essere eseguita una chiara analisi di ciò che dovrebbe essere considerato come placebo negli RCT
- L'infiltrazione di soluzione salina ha un effetto considerevole che non è mai pari a 0
- La valutazione di soli outcome sintomatici può indurre a ritenere che le sostanze del braccio attivo non offrano benefici rilevanti mentre andare a vedere **la differenza in termini di outcome strutturale** può portare a valutazioni differenti riguardanti la soluzione salina
- negli RCT, il placebo del braccio di controllo dovrebbe prevedere la sham injection

CONSIDERAZIONI ISIAT EXPERT PANEL – 6

- l'importanza delle diverse tipologie di OA-

- Le **caratteristiche** dei pazienti devono essere prese in considerazione (l'OA in un soggetto affetto da sindrome metabolica è diversa dall'OA dello sportivo).
- L'OA può essere considerata come una **malattia multifattoriale** con manifestazioni estremamente eterogenee e può avere diverse espressioni fenotipiche.
- Comprendere qual è il ruolo della viscosupplementazione nei diversi fenotipi di OA è essenziale per la **terapia adeguata**.

Migliore A, Bizzi E, Herrero-Beaumont J, Petrella RJ, Raman R, Chevalier X. 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.

CONSIDERAZIONI ISIAMT EXPERT PANEL – 7

- valutazione farmacoeconomica-

- E' necessario valutare e stimare i **costi** della gestione a lungo termine dei pazienti.
- L'esposizione ai FANS a lungo termine non ha costi diretti elevati, bensì indiretti legati agli effetti collaterali.
- L'aumentato consumo di **oppiacei** dopo il blocco di alcuni coxib è correlato ad un aumento del numero di **cadute** e conseguente più alto tasso di frattura del collo del femore nella popolazione anziana.

Migliore A, Bizzi E, Herrero-Beaumont J, Petrella RJ, Raman R, Chevalier X. 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.

**EVIDENZE
SCIENTIFICHE SU
PREPARATI IN
COMMERCIO**

Il modello animale

- Nel complesso possiamo dire che pochissimi acido ialuronico che esistono in commercio oggi sono stati testati su animali
- Riteniamo che il test su animali sia piuttosto difficile perché la molecola viene messa in condizioni di funzionamento estreme
- Le evidenze sono carenti soprattutto per i preparati a medio peso molecolare di origine fermentativa

Nel ginocchio umano

- 39 RCTs dal 1987 al 2013
- 19 di loro hanno arruolato almeno 100 pazienti
- solo 8 su 19 sono stati pubblicati negli ultimi 10 anni
- Gli RCT non sono facilmente comparabili poiché il tipo di trattamento non è lo stesso per acido ialuronico utilizzato (HA), numero di iniezioni, trattamento associato e anche comparatore utilizzato (placebo -saline-, altri farmaci o sostanze diverse).

Riflessioni

- La maggior parte degli studi clinici riguardanti i prodotti a base di acido ialuronico sono caratterizzati da bassi livelli di evidenza discutibili da un punto di vista scientifico
- I risultati della maggior parte degli RCT che riguardano la viscosupplementazione, sono discutibili da un punto di vista clinico, in quanto sono di solito gravati da periodi di follow-up troppo brevi o dosi e tempi di somministrazione di acido ialuronico inappropriati

PRP

PRP: cosa sono?

- Definizione: PRP è un campione di plasma autologo in cui la conta piastrinica è superiore a quella nel sangue circolante, cioè è arricchito di piastrine.
- Ci sono moltissimi preparati diversi e composizioni differenti
- Classificazione provvisoria:
 - PAW: **P**lt content, **A**ctivation, **W**BC content.
(non ancora validata o utilizzata universalmente)

PRP e cellule

- Condrociti:
 - Aumentata proliferazione cellulare (porcine, bovine, ovine, human, etc)
 - Stimolano espressione e sintesi di proteoglicani e coll tipo II
 - spingono a differenziazione condrocitaria
- Cellule staminali mesenchimali:
 - Aumentano la proliferazione cellulare
 - Inducono la differenziazione condrocitaria
 - Aumentano il Collagene tipo II e l'espressione di aggreganti

Reviewed in: Xie, et al. Arthr Res & Ther 2014, 16:204

Filardo G, et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2015, 23:2459

PRP nel modello animale

- Animali di piccola taglia:
 - Coniglio: PRP ritardava la progressione e promuoveva la riparazione in modelli di ACLT (rottura del crociato) e modelli collagenasici di artrosi (Kwon DR et al 2012; Saito M et al 2009)
 - Ratto: PRP + MSC miglioravano la riparazione della cartilagine in modelli ottenuti con monosodio iodoacetato (Mifune Y et al, 2013)
- Animali di grossa taglia:
 - Cavalli: PRP potrebbero migliorare il grado di zoppia e il versamento endoarticolare (Carmona JU, et al, 2007)

Reviewed in: Filardo G, et al, Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2015

Guarigione strutturale:

- Le prove di un effetto strutturale di PRP in OA sono scarse
- Ci sono pochi sforzi scientifici per dimostrare un effetto strutturale di PRP in OA

Controllo del dolore:

- L'aspetto più debilitante e problematico dei pazienti con OA
- Non adeguatamente controllato con la maggior parte delle strategie tradizionali
- Modalità raccomandate da OARSI nelle linee guida di trattamento aggiornate (OAC al 2014) per l'OA del ginocchio hanno effect size nel range di 0,2-0,4; nessuna di queste era neppure vicino a un «large effect»

**Questi trattamenti sono paragonati al
Placebo**

Effect size del Placebo aumenta all'aumentare dell'invasività

– Orale < Iniettivo

(Bannuru et al, Ann Intern Med, 2015; Dieppe et al, Osteoarthr Cart, 2016)

Qual'è il contributo relative del Placebo al trattamento dell'OA:

(Zou, et al, Ann Rheum Dis, 2016)

- Effect Sizes of “Active” and “PBO” arms in 215 OA trials
- Determine proportion of the Effect due to PBO
- **Per i trattamenti medici dell'OA: “In media, 75% di riduzione del dolore è attribuibile all'effetto placebo”**

Cosa possiamo concludere?

- Un numero consistente di persone sentirà un miglioramento dopo il trattamento infiltrativo. L'effetto PBO probabilmente costituisce la maggior parte o tutto il miglioramento ottenuto
- Probabilmente non importa quale sia la sostanza è utilizzata
- Il trattamento sembra essere relativamente sicuro
- Nei disturbi in cui il nostro trattamento è adeguato (OA dolorosa!!), dobbiamo rispettare l'effetto PBO, perché i nostri pazienti lo fanno.

I TOP FIVE 2016

Steroidi, lidocaina e acido ioxaglico modificano viscosità acido ialuronico?

- viscosità della formulazione di HA cross-linked superiore a quella della formulazione di HA lineare
- l'aggiunta di soluzione salina ha determinato una riduzione imponente della viscosità di HA-maggiore se lineare, meno se cross-linked
- Cortivazolo (steroide) e lidocaina (anestetico), hanno mostrato un effetto sulla viscosità simile a quello osservato con soluzione salina tamponata
- Triamcinolone (altro steroide), invece, ha ridotto la viscosità di HA in misura inferiore rispetto a cortivazolo.
- L'effetto di ioxaglato di meglumina sulle proprietà viscoelastiche di HA è risultato dose-dipendente

Gonartrosi, quali sono i predittori di mancata risposta alla viscosupplementazione con acido ialuronico?

- BMI elevato (BMI >30 kg/m²; p=0,001)
- restringimento radiografico severo dell'articolazione tibiofemorale (severità radiografica OARSI grado 3; p= 0,008)
- età avanzata e storia pregressa di terapia intra-articolare con HA o con corticosteroidi (CS). Non raggiungono significatività statistica (p=0,13 e p=0,11, rispettivamente)

Gonartrosi, terapia infiltrativa e programmi di riabilitazione: meglio insieme che da soli

- La fisioterapia è utile nella gonartrosi in quanto sembra essere fondamentale per ripristinare sia un corretto bilanciamento muscolare che una corretta distribuzione di carico
- La terapia infiltrativa con HA migliora la sintomatologia gonartrosica, senza produrre gli eventi avversi associati ai FANS, con benefici a più lungo termine rispetto agli steroidi.
- Terapia infiltrativa con HA e fisioterapia, da soli o in combinazione, migliorano o stabilizzano la funzione del ginocchio e alleviano il dolore associato
- Il trattamento combinato è più efficace da un punto di vista analgesico delle opzioni singole, come documentato dai risultati

Terapia infiltrativa con acido ialuronico procrastina tempo all'intervento artroplastica totale del ginocchio

- studio retrospettivo, condotto sui dati di un database assicurativo sanitario USA relativi agli interventi di artroplastica effettuati
- Il tempo mediano all'esecuzione dell'intervento chirurgico è risultato maggiore nei pazienti precedentemente sottoposti a terapia infiltrativa rispetto agli altri (908 vs 326, per una differenza pari a 582 giorni – 1,6 anni)
- All'aumentare nel numero di cicli di terapia infiltrativa con HA, si allunga il tempo mediano all'esecuzione dell'intervento (da 678 giorni con un ciclo a 1.682 con più di 4 cicli)

Utilizzo dell'acido ialuronico nella pratica clinica

- Efficacia:
 - **Acido ialuronico intraarticolare è risultato essere l'intervento più efficace con un ES di 0,63 (95% cri 0,39-0,88),**
 - corticosteroidi intraarticolari (ES 0,61, 95% interv conf 0,32 a 0.89),
 - diclofenac (ES 0,52, 95% CRI 0,34-0,69)
 - ibuprofene (ES 0,44, 95% interv conf 0,25-,63)
 - naproxene (ES 0,38, 95% interv conf 0,27-0,49)
 - celecoxib (ES 0,33, 95% interv conf 0,25-0,42)
- Acetaminofene: ES di 0,18 (95% interv conf 0.04 al 0,33), acetaminofene era considerato non superiore al placebo per via orale per alleviare il dolore

Utilizzo dell'acido ialuronico nella pratica clinica

- Safety:
 - Eventi avversi si sono verificati un po' più spesso tra i pazienti che hanno ricevuto un trattamento con acido ialuronico intraarticolare (RR 1,08, 95% CI 1.01-1.15)
 - Erano generalmente lievi reazioni locali transitorie come dolore al sito di iniezione e gonfiore con un rischio relativo (RR) di 1,19 (95% CI 1.01 a 1.41)
 - L'uso di acido ialuronico intraarticolare è stato anche associato ad un aumento del rischio di riacutizzazioni del dolore (RR 1.51, 95% CI 0,84-2,72) e versamento al ginocchio iniettato (RR 1.15, 95% CI 0.38 to 3.54) non statisticamente significativi

crescente evidenza che il rapporto rischio-beneficio sia favorevole all'utilizzo dell'acido ialuronico intraarticolare nella gestione del paziente con gonartrosi

...nonostante le linee guida di numerose società internazionali non siano così chiaramente favorevoli



www.si-guida.it

www.terapiainfiltrativa.it

CONCLUSIONI ISIAT EXPERT PANEL

- E' necessario unire i dati provenienti sia dagli RCT che dai registri, considerando l'OA come malattia cronica: i follow-up degli RCT a breve termine non possono rappresentare la complessità di tale malattia;
- Dovrebbero essere presi in considerazione solo studi con un forte livello di evidenza e la loro forza relativa deve essere considerata quando si analizzano i dati, in particolare sugli effetti collaterali;
- Stabilire soglie comuni di efficacia e sicurezza, essenziali per confrontare i trattamenti;
- Valutare i risultati quali la progressione strutturale della malattia o la progressione verso l'artroplastica è essenziale;
- Negli RCT, il placebo deve essere attentamente considerato, in quanto l'uso di soluzione salina può alterare l'ambiente IA; l'iniezione placebo deve essere utilizzata per il confronto;
- Particolare attenzione dovrebbe essere data ai diversi fenotipi che possono rispondere in modo diverso ai trattamenti presi in considerazione;
- La valutazione della compliance e degli effetti collaterali a lungo termine dei diversi approcci terapeutici è cruciale per la pratica clinica;
- La valutazione farmacoeconomica (effetti collaterali, necessità di protesizzazione, utilizzo di altri farmaci o di assistenza) devono essere valutati sul lungo termine.

Migliore A, Bizzi E, Herrero-Beaumont J, Petrella RJ, Raman R, Chevalier X. 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.

L'osteoartrite è come il tempo:
Tutti ne parlano, ma nessuno fa niente.

Parafrasato da Mark Twain



Evidenze nel modello animale

