

IL TRATTAMENTO DELLA GONARTROSI MEDIANTE VISCOSUPPLEMENTAZIONE CON ACIDO IALURONICO: STUDIO PROSPETTICO

Dr. Pier Francesco Indelli,

Specialista in Ortopedia e Traumatologia
Fellow in Sports Medicine, University of Arizona
Fellow in Adult Reconstruction, Duke University
Ricercatore, Stanford University
Docente, Master di 2 Livello in Management delle Aziende Sanitarie, Facolta' di
Economia, Universita' degli Studi di Pisa

Istituto di Medicina dello Sport di Firenze
Via del Ferrone 5, 50124, Firenze
pindellimd@hotmail.com

Dr. Andrea Baldini

Specialista in Ortopedia e Traumatologia
Fellow in Adult Reconstruction Hospital for Special Surgery, New York

Casa di Cura Santa Chiara
Piazza Indipendenza 11, 50129 Firenze

Dssa. Annalisa Lumini

Specialista in Geriatria
Dirigente Medico di Primo Livello Reparto di Medicina Interna
Casa di Cura Villa Ulivella
50134, Firenze

Quattro milioni di italiani soffrono di artrosi e la localizzazione nel ginocchio ne rappresenta un'importante percentuale, causa di grave invalidità in molti casi. La popolazione di sesso maschile ha un'incidenza maggiore di gonartrosi prima dei cinquant'anni di età mentre l'incidenza nelle donne cresce dopo la menopausa per divenire a 65 anni doppia rispetto agli uomini. La gonartrosi deve essere considerata non esclusivamente una patologia della cartilagine articolare ma un processo coinvolgente la membrana sinoviale e la struttura ossea stessa. E' utile ricordare come la cartilagine articolare sia composta da condrociti (1 % circa del volume totale, produttori di collagene tipo 2), da glucosaminoglicani (GAG), da proteoglicani (PG) e da matrice extracellulare formata da acqua, GAG, PG e collagene tipo 2. Cartilagine, sinovia e tessuto osseo sono equamente responsabili dell'equilibrio biochimico e biomeccanico articolare. Storicamente è stata data grande rilevanza al sovraccarico articolare e agli stress meccanici come fattori eziopatogenetici principali nello sviluppo della gonartrosi. Solo negli ultimi anni è stato dimostrato come la degradazione della cartilagine abbia una fondamentale base biochimica, tanto da rientrare nella classificazione di "malattia infiammatoria". Numerosi autori hanno evidenziato come lo scompenso dell'equilibrio tra alcuni fattori-mediatori biochimici (IL-4, IL-10, IL-13, IL-1Ra, TIMP, IGF1, TGF)

che naturalmente inibiscono l'azione delle metalloproteasi ed altri che ne aumentano la sintesi (IL-1 β , TNF- α , IL-8, IL-6, IL-17, IL-18, LIF, NO, TNF) sia responsabile delle gravi alterazioni metaboliche della cartilagine responsabili in ultimo della sua degradazione.

Negli ultimi anni e' stata inoltre posta particolare attenzione alla produzione e composizione del liquido sinoviale. Tale sostanza, prodotta dalla membrana sinoviale, e' naturalmente arricchita di Acido Ialuronico (N-acetilglucosamina-acido glicuronic) prodotto dai sinoviociti. Il liquido sinoviale ha numerose proprieta': 1) Lubrificazione delle superfici articolari; 2) Riduzione dello stress di superficie "ampliando" la zona di carico; 3) Trasporto delle sostanze condro-nutritive prodotte dalla membrana sinoviale. E' stato dimostrato come nel soggetto artrosico le caratteristiche del liquido sinoviale nell'articolazione interessata variano nel senso di una sensibile diminuzione della concentrazione, viscosita', peso molecolare ed elasticita' dell'acido ialuronico contenuto. Su queste basi biochimiche, l'utilizzo sperimentale dell'acido ialuronico intra-articolare ha preso piede all'inizio degli anni '70, divenendo in pochi anni un "disease modifying drug". L'acido ialuronico ha infatti mostrato una doppia valenza, dimostrata da numerosi studi effettuati negli ultimi due decenni. Le qualita' meccaniche (**VISCOSUPPLEMENTAZIONE**) perpetuate attraverso il recupero delle proprieta' viscoelastiche del liquido sinoviale sono soltanto uno degli effetti di questo farmaco biologico: infatti l'azione farmacologica pura e principale (**VISCOINDUZIONE**) si sviluppa attraverso la stimolazione della produzione endogena di acido ialuronico da parte dei condrociti e dei sinoviociti intra-articolari. Gli effetti biologici del trattamento infiltrativi con acido ialuronico possono essere infatti riassunti in tre azioni biochimiche principali:

- 1) Effetto sull'infiammazione articolare attraverso la riduzione del livello delle PGE2 nel liquido sinoviale, la prevenzione del danno ossidativo, la modulazione in senso inibitorio dell'attivazione dei WBC nel liquido sinoviale ed infine la modulazione degli stadi iniziali della risposta immunitaria locale
- 2) Effetto anti-catabolico locale tramite l'inibizione delle MMP, la stimolazione della produzione di *TIMP-1* e la riduzione dei markers della degradazione cartilaginea
- 3) Effetto pro-anabolico, attraverso la stimolazione della sintesi di prostaglandine a carico dei condrociti e la stimolazione della neosintesi di acido ialuronico dai sinoviociti.

La polivalenza del principio attivo N-acetilglucosamina-acido glicuronic (effetto fisico, farmacologico, metabolico e biologico vero e proprio) ha reso il suo utilizzo sempre piu' diffuso, tanto da suggerire la definizione da parte dell' "American College of Rheumatology (ACR)" delle linee guida per il trattamento della gonartrosi con Acido Ialuronico. Tali indicazioni includono la presenza di dolore persistente nonostante altre terapie, farmacologiche e non, la presenza di gonartrosi radiologicamente moderata, la presenza o non di versamento e la presenza di sinovite non rispondente a FANS. Il trattamento con acido ialuronico e' inoltre indicato nel trattamento conservativo della gonartrosi avanzata, qualora vi siano controindicazioni al trattamento chirurgico o in alternativa al trattamento con FANS quando controindicati, non tollerati o non efficaci. Tale trattamento e' inoltre indicato in alternativa ai preparati cortisonici in pazienti

affetti da diabete, postumi di interventi per frattura intra-articolare nonché grave osteoporosi. Lo schema terapeutico suggerito varia a seconda del peso molecolare del farmaco, ove le tre iniezioni a distanza di 1 settimana tra di loro oppure le cinque iniezioni a distanza di una settimana tra di loro rappresentano l'approccio più utilizzato nella letteratura contemporanea.

Lo scopo di questo studio è stato di valutare la risposta clinica-funzionale al trattamento utilizzando infiltrazioni endoarticolari con acido ialuronico in un gruppo consecutivo di pazienti affetti da gonartrosi.

MATERIALE E METODO

Questo studio include cinquanta pazienti consecutivi affetti da gonartrosi documentata clinicamente e radiograficamente in stadio 1-3 secondo la Classificazione Radiografica di Kellgren-Lawrence. Tale classificazione descrive 4 gradi di artrosi: Grado 0: Normale; Grado 1: Assottigliamento iniziale non ancora ben determinabile dello spazio articolare con possibile presenza di osteofiti; Grado 2: evidenza radiografica di osteofiti e possibile assottigliamento dello spazio articolare; Grado 3: Osteofitosi moderata, assottigliamento dello spazio articolare ben definito, sclerosi subcondrale e possibile deformità dell'osso subcondrale; Grado 4: Artrosi severa. I pazienti inclusi nel presente studio non presentavano all'anamnesi precedenti interventi chirurgici al ginocchio oppure la presenza di importanti patologie reumatiche od auto-immunitarie documentate. I cinquanta pazienti consecutivi hanno ricevuto 3 infiltrazioni intra-articolari di Acido Ialuronico (Jointex, 16 mg/2 ml, Chiesi) nel ginocchio affetto da gonartrosi a distanza di una settimana tra di loro. La tecnica infiltrativa ha incluso una accurata disinfezione cutanea tramite alcol o soluzione antisettica a base di iodio. Il paziente è stato adagiato in posizione supina con il ginocchio lievemente flesso grazie ad un cuscinetto popliteo. Sono sempre stati evidenziati i margini mediale, laterale e superiore della rotula. L'approccio utilizzato è stato il laterale, inserendo l'ago, previa anestesia locale con lidocaina cloridrato, nel "soft spot" tra la rotula ed il femore vicino a livello del punto d'incontro tra la linea passante per il margine laterale della rotula e la linea passante per il polo superiore della rotula stessa con un angolo di circa 45° verso l'emirima mediale del ginocchio (Figura 1). In seguito all'infiltrazione, i pazienti sono stati monitorizzati per 10 minuti per appurare l'assenza di reazioni avverse o lipotimie di origine ansiosa. Tutti i pazienti sono stati valutati prima dell'infiltrazione e successivamente a distanza di 1, 2, 3, 6 e 12 settimane dalla prima infiltrazione in accordo con la scheda di valutazione WOMAC OA Index (Western Ontario and McMaster Universities, Bellamy et al. 1988), la quale valuta il dolore (A), la rigidità articolare (B) e la limitazione funzionale (C). Il punteggio minimo di tale scheda valutativa è pari a zero mentre il punteggio massimo, corrispondente ad un dolore importante con grave rigidità e limitazione funzionale, è pari a 96.

Il gruppo di studio era composto da 24 maschi e 26 femmine con un'età media di 65.4 anni (minimo 43, massimo 82). La gonartrosi era primaria in 44 casi, esclusivamente femoro-rotulea in 4 casi mentre era associata a psoriasi negli ultimi due casi. Il punteggio medio WOMAC pre-trattamento era pari a 82 punti (minimo 70, massimo 91). La divisione dei pazienti seguendo la classificazione radiografica di Kellgren-Lawrence mostrava 18 pazienti con gonartrosi di grado I, 22 di grado II e 10 di grado III. Il ginocchio interessato dalla patologia era il destro in 31 casi, il sinistro in 19. Tutti i

pazienti hanno seguito un programma riabilitativo domiciliare durante il periodo in esame.

RISULTATI

Nessun paziente è stato rimosso dallo studio durante il periodo in analisi. I risultati sono di seguito riportati ai 5 follow-up eseguiti a distanza di 1, 2, 3, 6 e 12 settimane dalla prima infiltrazione eseguita. Alla seconda e terza settimana tutti i pazienti hanno ricevuto la seconda e terza infiltrazione intra-articolare prevista.

1 Settimana: Il gruppo studiato ha mostrato una riduzione rilevante nel punteggio totale WOMAC rispetto al punteggio “baseline”. Il punteggio medio dei pazienti è stato di 63 punti WOMAC (minimo 43, massimo 77).

2 Settimana: A questo follow-up si è registrata una ulteriore riduzione nel punteggio totale WOMAC rispetto al punteggio “baseline” ed al punteggio della settimana precedente. Il punteggio medio dei pazienti inseriti è stato di 53 punti WOMAC (minimo 32, massimo 70).

3 Settimana: Il punteggio medio dei pazienti inseriti è stato di 40 punti WOMAC (minimo 16, massimo 50).

6 Settimana: Il punteggio medio dei pazienti inseriti nel gruppo di studio è stato di 33 punti WOMAC (minimo 15, massimo 56).

12 Settimana: L'ultimo follow-up eseguito ha mostrato che il punteggio medio WOMAC dei pazienti studiati è continuato a diminuire, infatti il punteggio medio dei pazienti inseriti è stato di 29 punti WOMAC (minimo 13, massimo 47).(TABELLA N. 1).

Nessun paziente ha riferito l'insorgenza di effetti collaterali durante il periodo di studio. Particolare attenzione è stata posta alla valutazione dei 4 pazienti (tutti di sesso femminile), affette da artrosi esclusivamente femoro-rotulea. Il punteggio medio WOMAC pre-trattamento di questo sottogruppo era di 81 punti (minimo 70, massimo 90). Il loro punteggio medio al follow-up terminale era di 32 punti (minimo 25, massimo 40): due pazienti appartenenti a questo sottogruppo con artrosi isolata femoro rotulea avevano comunque un punteggio finale ben al di sopra della media degli altri pazienti: 38 punti e 40 punti.

DISCUSSIONE

Il trattamento con Acido Ialuronico ha lo scopo di restaurare la naturale omeostasi reologica e metabolica dell'articolazione interessata dal processo artrosico. Queste modifiche biochimiche indotta dal trattamento con acido ialuronico migliorano l'effetto protettivo, lubrificante e “shock-absorbing” del liquido sinoviale. Tale approccio terapeutico ha inoltre l'indubbio vantaggio di non causare importanti effetti collaterali, come riportato da un vasto studio di Pagnano et al.

Il nostro studio ha dimostrato come il trattamento conservativo rappresenti ancora un percorso valido nel trattamento dell'artrosi di ginocchio, anche avanzata. Il gruppo da noi studiato ha mostrato un consistente miglioramento della componente dolorosa e della limitazione funzionale legata al processo gonartrosico nell'arco delle 12 settimane da noi

analizzate. Un dato che si è affacciato alla nostra attenzione è il risultato del trattamento nei pazienti affetti da artrosi prevalentemente femoro-rotulea. Sebbene il numero di questi pazienti sia modesto (4 in totale), la sensazione da noi avuta è che tale tipo di localizzazione sia più difficile da trattare rispetto alla gonartrosi tricompartimentale classica. A nostro avviso, il problema femoro-rotuleo è prevalentemente meccanico mentre la componente biologica e biochimica risultano meno importanti come fattori causali. La letteratura contemporanea è piuttosto ricca di studi comparativi il trattamento delle condropatie del ginocchio con cortisonici rispetto agli acidi ialuronici.

Recentemente, Bellamy et. al. hanno pubblicato una metanalisi di 76 studi sull'utilizzo della viscosupplementazione nel trattamento della gonartrosi. Dieci tra questi studi erano comparativi tra viscosupplementazione e trattamento con cortisonici. Tali risultati hanno mostrato che i due trattamenti danno risultati pressoché equivalenti nelle prime 4 settimane di trattamento mentre il trattamento con acido ialuronico ha mostrato in molteplici studi un risultato clinico-funzionale migliore tra la quinta e la tredicesima settimana ("prolonged effect"). A nostro avviso il trattamento con Acido Ialuronico è preferibile al trattamento intra-articolare con cortisonici a causa della sua alta tollerabilità ed assenza pressoché completa di effetti collaterali.

L'industria farmaceutica offre numerosi tipi di acido ialuronico che differiscono essenzialmente tra di loro per il loro metodo di produzione (estrattivo o fermentativo) e per il peso molecolare che varia tra 600.000 e 7.000.000 Daltons (D). Il metodo fermentativo ha dimostrato una sicurezza maggiore, non essendo di origine animale e quindi suscettibile ad infezioni virali. Per quanto riguarda il peso molecolare, è stato isolato il recettore per l'Acido Ialuronico presente sulla membrana dei sinoviociti (CD44), che sembra avere una maggiore affinità, dettata da ragioni stechiometriche, per gli acidi ialuronici a peso molecolare medio basso (tra 500.000 e 400.000 D). Il tipo di Acido Ialuronico da noi utilizzato è un acido ialuronico fermentativo a peso molecolare medio-basso (800-1200 D). La tecnica infiltrativa da noi utilizzata e consigliata è l'approccio laterale, che è stato dimostrato essere il più sicuro garantendo la penetrazione intra-articolare del farmaco fino al 93% dei casi.

In conclusione, il presente studio ha dimostrato come il trattamento con viscosupplementazione e viscoinduzione a base di acido ialuronico rappresenti una valida alternativa ed un interessante complemento ad altri percorsi terapeutici (trattamento fisico, riabilitativo e medico) nel ginocchio affetto da artrosi media o moderata.

L'efficacia sulla guarigione del danno condrale rimane ancora relativamente sconosciuta, tuttavia un consistente miglioramento clinico e funzionale è stato da noi evidenziato almeno nel breve-medio periodo.

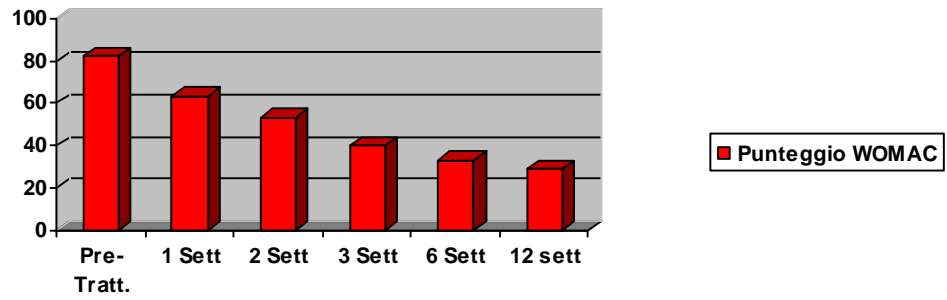


Tabella 1: Valutazione del Punteggio WOMAC prima del trattamento e durante le 12 Settimane dello studio.

Figura 1: Tecnica Infiltrativa nel Ginocchio

