

**PUBBLICATO SU "TOSCANA MEDICA" 10 /2008**

**LA VISCOSUPPLEMENTAZIONE CONFRONTATA CON IL  
METILPREDNISOLONE NEL TRATTAMENTO DELLE CONDROPATIE DEL  
GINOCCHIO: STUDIO PROSPETTICO RANDOMIZZATO**

**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  
Professore a Contratto, 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  
Tel. 055-332379  
[pindellimd@hotmail.com](mailto:pindellimd@hotmail.com)

**Dssa. Annalisa Lumini**

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

**Luca Manfredini,**

Fisioterapista Responsabile Fiorentina Baseball

**ABSTRACT**

**Introduzione:** La gonartrosi è caratterizzata da degradazione della cartilagine articolare e dalla riduzione delle proprietà viscoelastiche del liquido sinoviale come conseguenza di uno squilibrio biochimico tra sintesi e degradazione della matrice extracellulare. Questo tipo di alterazione è di origine multifattoriale, ove l'età' del paziente, traumatismi di vario tipo, anomalie genetiche e patologie infiammatorie in genere giocano un ruolo fondamentale. L'obiettivo di questo studio è stato di valutare la risposta clinica alle infiltrazioni endoarticolari con acido ialuronico rispetto al corticosteroide metilprednisolone in due gruppi di pazienti affetti da gonartrosi.

**Materiale e Metodo:** Questo studio confronta la tollerabilità e l'efficacia di tre infiltrazioni intra-articolari di acido ialuronico (Jointex, 16 mg/2 ml, Chiesi) confrontate con il corticosteroide metilprednisolone (Depo-Medrol 40 mg, Pfizer) in 100 pazienti affetti da gonartrosi (Classificazione Kellgren-Lawrence: Stadio I-III). Cinquanta pazienti

randomizzati (Gruppo A: 24 maschi, 26 femmine; età media: 65 anni) hanno ricevuto 3 infiltrazioni settimanali di acido ialuronico a medio peso molecolare mentre 50 pazienti (Gruppo B: 27 maschi, 23 femmine; età media 66 anni) hanno ricevuto 3 infiltrazioni settimanali dello steroide metilprednisolone. Entrambi i gruppi sono stati valutati seguendo la scheda di valutazione a punti WOMAC (max. 96) ideata dal Prof. N. Bellamy, la quale valuta il dolore (A), la rigidità (B) e la limitazione funzionale (C). Questa valutazione è stata compiuta prima dell'inizio del trattamento (punteggio medio Gruppo A: 82; punteggio medio Gruppo B: 86) e in seguito ad 1, 2, 3, 6 e 12 settimane. L'analisi statistica è stata effettuata (ANOVA).

**Risultati:** Settimane 0-3: Entrambi i gruppi hanno mostrato una riduzione rilevante nel punteggio totale WOMAC, ma i pazienti nel gruppo B hanno registrato una diminuzione più rilevante dal punto di vista statistico (40 vs. 35 alla fine della terza settimana). Settimane 3-6: entrambi i gruppi hanno continuato a mostrare un miglioramento nel punteggio totale WOMAC, tuttavia a 6 settimane i pazienti nel gruppo A hanno mostrato un risultato statisticamente migliore rispetto al sottogruppo che ha ricevuto il trattamento con metilprednisolone (40 vs. 33 alla fine della sesta settimana). A 12 settimane l'acido ialuronico ha mostrato un risultato nettamente migliore rispetto al metilprednisolone, il quale ha perso significativamente il suo effetto terapeutico durante le ultime sei settimane analizzate. Il risultato complessivamente peggiore è stato registrato nei pazienti affetti da artrosi femoro-rotulea. L'insorgenza di complicanze al trattamento infiltrativo non è risultata differire tra i due gruppi.

**Conclusioni:** Questo studio ha dimostrato come il trattamento della gonartrosi con viscosupplementazione a base di acido ialuronico rappresenta una valida alternativa ed un interessante complemento ad altri percorsi terapeutici nel ginocchio affetto da artrosi media o moderata. L'efficacia sulla guarigione del danno condrale rimane ancora relativamente sconosciuta, garantendo la necessità di ulteriori studi istologici e biochimici.

## INTRODUZIONE

Quattro milioni di italiani soffrono di artrosi e la localizzazione nel ginocchio ne rappresenta un'importante percentuale, causa di grave invalidità in molti casi.<sup>1</sup> La popolazione di sesso maschile ha un'incidenza maggiore di gonartrosi prima dei cinquant'anni di età, tuttavia l'incidenza nelle donne cresce dopo la menopausa per divenire a 65 anni doppia rispetto agli uomini<sup>2</sup>. La gonartrosi deve essere considerata non esclusivamente una patologia della cartilagine articolare ma un processo coinvolgente la membrana sinoviale e la struttura ossea stessa. È 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<sup>3</sup> è stata dimostrato come la

degradazione della cartilagine abbia una base biochimica, tanto da rientrare nella classificazione di “malattia infiammatoria”. Numerosi autori <sup>4,5</sup> 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 altre che ne aumentano la sintesi (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , 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 <sup>6</sup> 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 del farmaco: 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 possono essere infatti riassunti da 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 è 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 confrontare la risposta clinica al trattamento utilizzando infiltrazioni endoarticolari con acido ialuronico rispetto al corticosteroide metilprednisolone in due gruppi di pazienti affetti da gonartrosi.

## MATERIALE E METODO

Questo studio include cento pazienti affetti da gonartrosi documentata clinicamente e radiograficamente in stadio 1,2 oppure 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 e l'assenza di patologie reumatiche od auto-immunitarie documentate. I cento pazienti sono stati equamente randomizzati in due gruppi di studio: Gruppo A e Gruppo B. I cinquanta pazienti nel Gruppo A 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 mentre i cinquanta pazienti nel Gruppo B hanno ricevuto 3 infiltrazioni intra-articolari di corticosteroide metilprednisolone acetato (Depo-Medrol 40 mg, Pfizer) ugualmente 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.<sup>7</sup> 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<sup>8</sup>), 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 è pari a 96.

Il gruppo A (Acido Ialuronico) 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 secondaria 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. Il gruppo B (metilprednisolone acetato) era composto da 27 maschi e 23 femmine con un'età media di 66.5 anni (minimo 46, massimo 83). La gonartrosi era primaria in 48 casi, esclusivamente femoro-rotulea in 1 caso, mentre era secondaria a psoriasi nell'ultimo caso. Il punteggio medio WOMAC pre-trattamento era pari a 86 punti (minimo 74, massimo 91). La divisione dei pazienti seguendo la classificazione radiografica di Kellgren-Lawrence mostrava 12 pazienti con gonartrosi di grado I, 26 di grado II e 12 di grado III. Il ginocchio interessato era il destro in 32 casi, il sinistro in 18 casi. L'analisi statistica è stata effettuata eseguendo l'ANOVA unitariata e l'ANOVA per misure ripetute.

## RISULTATI

Nessun paziente è stato rimosso dallo studio durante il periodo in analisi. I risultati sono di seguito riportati a seconda del gruppo di appartenenza del paziente (Gruppo A: Acido Ialuronico = AI; Gruppo B: Metilprednisolone Acetato = MA) 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:** Entrambi i gruppi hanno mostrato una riduzione rilevante nel punteggio totale WOMAC rispetto al punteggio "baseline". Il punteggio medio dei pazienti inseriti nel Gruppo A (AI) è stato di 63 punti WOMAC (minimo 43, massimo 77), mentre il punteggio dei pazienti inseriti nel Gruppo B (MA) è stato di 37 punti WOMAC (minimo 32, massimo 48). La differenza registrata era statisticamente significativa ( $p < 0.001$ )

**2 Settimana:** Entrambi i gruppi hanno mostrato una riduzione rilevante nel punteggio totale WOMAC rispetto al punteggio "baseline". Il punteggio medio dei pazienti inseriti nel Gruppo A (AI) è stato di 53 punti WOMAC (minimo 32, massimo 70), mentre il punteggio dei pazienti inseriti nel Gruppo B (MA) è stato di 32 punti WOMAC (minimo 27, massimo 40). La differenza registrata era statisticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

**3 Settimana:** Entrambi i gruppi hanno mostrato una riduzione nel punteggio totale WOMAC rispetto al punteggio "baseline". Il punteggio medio dei pazienti inseriti nel Gruppo A (AI) è stato di 40 punti WOMAC (minimo 16, massimo 50), mentre il punteggio dei pazienti inseriti nel Gruppo B (MA) è stato di 35 punti WOMAC (minimo 29, massimo 40). La differenza registrata era statisticamente significativa ( $p < 0.001$ ). (TABELLA N. 1).

**6 Settimana:** Tra la terza e la sesta settimana dalla data del primo trattamento, si è assistito ad una inversione di tendenza, ove il punteggio medio WOMAC nel Gruppo A (AI) è continuato a diminuire mentre il punteggio medio Womac nel Gruppo B (MA) è iniziato a risalire. Infatti, il punteggio medio dei pazienti inseriti nel Gruppo A (AI) è

stato di 33 punti WOMAC (minimo 15, massimo 56), mentre il punteggio dei pazienti inseriti nel Gruppo B (MA) e' stato di 40 punti WOMAC (minimo 35, massimo 51). La differenza registrata era statisticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

**12 Settimana:** L'ultimo follow-up eseguito ha mostrato che il punteggio medio WOMAC nel Gruppo A (AI) e' continuato a diminuire mentre il punteggio medio Womac nel Gruppo B (MA) e' continuato a risalire. Infatti, il punteggio medio dei pazienti inseriti nel Gruppo A (AI) e' stato di 29 punti WOMAC (minimo 13, massimo 47), mentre il punteggio dei pazienti inseriti nel Gruppo B (MA) e' stato di 47 punti WOMAC (minimo 41, massimo 71). La differenza registrata era statisticamente significativa ( $p < 0.001$ ) (TABELLA N. 2). Particolare attenzione e' stata posta alla valutazione dei 4 pazienti (tutti di sesso femminile), inseriti nel Gruppo A (AI), 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 conservativo della gonartrosi ha un "background" ben documentato dalla letteratura degli ultimi cinquant'anni. L'Idrocortisone e' stato introdotto per l'utilizzo intra-articolare nel 1951, quando fece il suo debutto come terapia dell'artrite reumatoide e di altre artropatie infiammatorie. L'uso dei corticosteroidi per via intra-articolare nel trattamento dell'artrosi ("osteoarthritis") e' stato comunque controverso a causa di alcuni studi su animali della famiglia dei roditori, i quali ipotizzavano che infiltrazioni intra-articolari multiple potessero alterare la sintesi proteica a livello cartilagineo (GAG e PG) danneggiando in ultimo le proprieta' biomeccaniche della cartilagine stessa.<sup>9,10</sup> Se tali evidenze frenarono gli entusiasmi di molti ortopedici e reumatologi, piu' recentemente non sono stati evidenziati danni cartilaginei post-infiltrazione steroidea in primati.<sup>11</sup> Studi recenti hanno chiarito tale dilemma, considerando il trattamento infiltrativo con corticosteroidi utile quando usato seguendo le corrette indicazioni e dosaggi equilibrati.<sup>12</sup> Il meccanismo biochimico d'azione dei corticosteroidi nell'articolazione artrosica non appare ancora del tutto chiaro, ipotizzando una inibizione della sintesi delle prostaglandine, una diminuzione dell'attivita' delle collagenasi, nonche' una riduzione della produzione di IL-1,  $\alpha$ -TNF e proteasi varie che potrebbero aggredire la cartilagine.<sup>13</sup> Se da un lato la letteratura e' ricca di esperienze cliniche sull'uso di corticosteroidi intra-articolari con risultati anche a lungo termine<sup>14,15</sup>, sono state riportate alcune complicazioni locali e generali legate al loro uso. Le piu' frequenti complicazioni locali riportate in letteratura sono: il rischio di artrite settica, riportato in letteratura pari a 1 su 10.000<sup>16</sup>, la possibilita' di sanguinamento ed ematoma in pazienti in terapia con anticoagulanti orali<sup>17</sup>, una atrofia sottocutanea a livello del sito di infiltrazione soprattutto se l'ago e' penetrato per meno di 5 mm ( $< 1\%$  in letteratura), la formazione di una fistola cutanea, la formazione di calcificazioni intracapsulari (fino al 43% dei casi ma senza significato clinico<sup>18</sup>), la rara possibilita' di sviluppare un artropatia di Charcot dopo infiltrazioni ripetute<sup>9</sup> e soprattutto una gonalgia dopo 6-8 ore dall'infiltrazione ("post-injection flare"). Tale complicanza ha un incidenza di circa 2-5 % ed inizia generalmente

dopo poco tempo dall'infiltrazione, terminando di solito entro 48-72 ore. Il trattamento di tale complicanza consiste nell'applicazione di ghiaccio e nell'utilizzo di un blando anti-infiammatorio. Raramente questa sinovite iatrogena può necessitare di artrocentesi con aspirazione di liquido sinoviale. Le complicanze generali all'utilizzo di corticosteroidi per via intra-articolare includono una lipotimia transitoria di origine dal sistema nervoso autonomo, una transitoria iperglicemia pericolosa in pazienti diabetici, una transitoria Sindrome di Cushing dovuta ad infiltrazioni troppo frequenti<sup>19</sup>, nonché le complicanze generiche di tutti i farmaci steroidei.

Il trattamento con Acido Ialuronico, come evidenziato nell'introduzione, ha lo scopo di restaurare la naturale omeostasi reologica e metabolica dell'articolazione interessata dal processo artrosico.<sup>20</sup> 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.<sup>21</sup>

Il nostro studio ha dimostrato come il trattamento conservativo rappresenti ancora un percorso valido nel trattamento dell'artrosi di ginocchio, anche avanzata. Entrambi i gruppi da noi studiati hanno mostrato un consistente miglioramento della componente dolorosa e della limitazione funzionale legata al processo gonartrosico nell'arco delle 12 settimane da noi analizzate. I nostri dati mostrano che il miglioramento del quadro clinico-funzionale è più immediato nei pazienti trattati con metilprednisolone acetato (B): infatti i pazienti nel gruppo B hanno registrato una diminuzione del punteggio WOMAC più rilevante dal punto di vista statistico (40 vs. 35 nel gruppo A alla fine della terza settimana). Tra la terza e sesta settimana dall'inizio del trattamento farmacologico, entrambi i gruppi hanno continuato a mostrare un miglioramento nel punteggio totale WOMAC, tuttavia a 6 settimane i pazienti nel gruppo A (Acido ialuronico) hanno mostrato un risultato statisticamente migliore rispetto al sottogruppo che ha ricevuto il trattamento con metilprednisolone (40 vs. 33 alla fine della sesta settimana). A 12 settimane, i pazienti trattati con acido ialuronico hanno mostrato un risultato nettamente migliore rispetto al metilprednisolone (29 vs. 47 alla fine della dodicesima settimana), il quale ha perso parte del suo effetto terapeutico durante le ultime sei settimane analizzate. Un dato che si è affacciato alla nostra attenzione è il risultato del trattamento nei pazienti affetto da artrosi prevalentemente femoro-rotulea. Sebbene il numero di questi pazienti sia modesto (5 in totale, di cui 4 inseriti nel gruppo dell'acido ialuronico) e quindi le differenze non siano statisticamente significative, la sensazione da noi avuta è che tale tipo di localizzazione sia più difficile da trattare rispetto alla gonartrosi classica. A nostro avviso, il problema femoro-rotuleo è prevalentemente meccanico, mentre la componente biologica e biochimica risulta meno importante come fattore causale. La letteratura contemporanea è piuttosto ricca di studi comparativi il trattamento delle condropatie del ginocchio con cortisonici rispetto agli acidi ialuronici.<sup>22,23,24,25</sup>

Recentemente, Bellamy et al.<sup>26</sup> 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. I loro risultati hanno mostrato che i due trattamenti danno risultati pressoché equivalenti nelle prime 4 settimane di trattamento. Il trattamento con acido Ialuronico mostra un risultato migliore tra la quinta e la tredicesima settimana ("prolonged effect"). I risultati del nostro studio, seppur simili, hanno evidenziato che il trattamento con Metilprednisolone acetato abbia

registrato un miglioramento del punteggio WOMAC piu' statisticamente significativo rispetto al trattamento con Acido ialuronico nelle prime 3 settimane, per essere in seguito e significativamente sopravanzato dal secondo nell'intero periodo da noi analizzato.

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 7.000000 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, e' 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 500000 e 4000000 D).<sup>27</sup>

Il tipo di Acido Ialuronico da noi utilizzato (Jointex, 16 mg/2 ml, Chiesi) e' un acido ialuronico fermentativo a peso molecolare medio-basso (800-1200 D). La tecnica infiltrativa da noi utilizzata e' stata l'approccio laterale, che e' stato dimostrato essere l'approccio piu' sicuro garantendo la penetrazione intra-articolare del farmaco fino al 93% dei casi.<sup>28</sup>

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 e' stato da noi evidenziato almeno nel breve-medio periodo.



## RISULTATI A 3 SETTIMANE

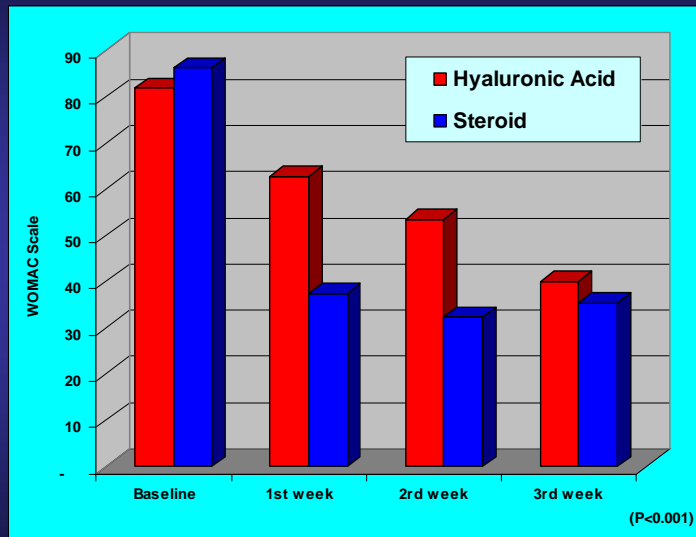


TABELLA 1: Risultati a confronto tra i due gruppi di studio (Acido Ialuronico – rosso; Metilprednisolone Acetato – Blu) nelle prime tre settimane di studio in accordo con la scheda di valutazione WOMAC OA Index (Western Ontario and McMaster Universities, Bellamy et al. 1988<sup>8</sup>).

## RISULTATI A 12 SETTIMANE

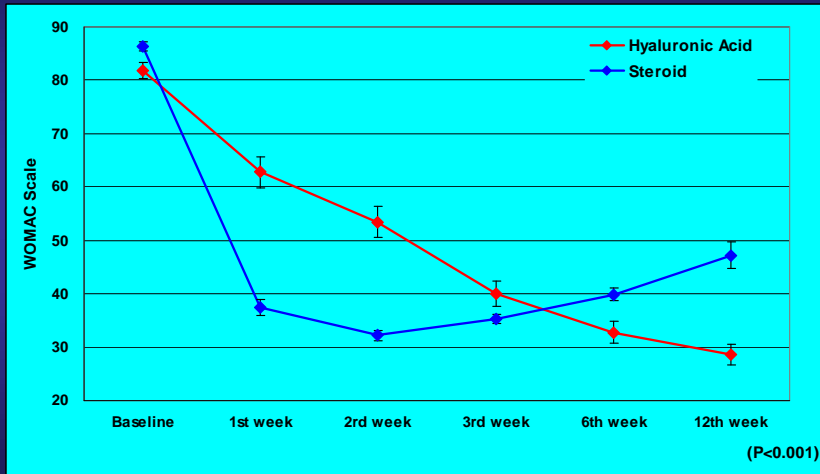
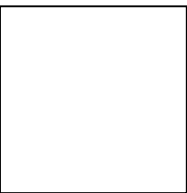


TABELLA 2: Risultati a confronto tra i due gruppi di studio (Acido Ialuronico – rosso; Metilprednisolone Acetato – Blu) nelle 12 settimane analizzate in accordo con la scheda di valutazione WOMAC OA Index (Western Ontario and McMaster Universities, Bellamy et al. 1988<sup>8</sup>)

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Ciocchi A: Aspetti epidemiologici e socio-sanitari delle malattie reumatiche. *Artrite e Reumatismi* 2002, n. 30: 14-17
- 2) Neustadt DH. Osteoarthritis. In Rakel RE, editor. *Conn's Current Therapy*. Philadelphia, W.B. Saunders, 2003. 1075-1079
- 3) Paresce E, Frizziero L, et al: Ambiente articolare e danno cartilagineo. *Artroscopia* 2002, 3 (2), 92-97
- 4) Lotz M: Cytokines in cartilage injury and repair. *CORR* 2001; 391 (1): S 108-S 115
- 5) D'Lima DD, Hashimoto S, et al: Impact of Mechanical Trauma on Matrix and Cells. *CORR* 2001; 391 (1): S 90- S 99
- 6) Balazs EA: *Disorders of the Knee*. J.B. Lippincott, 1974
- 7) Cardone DA, Tallia AE: Diagnostic and therapeutic injection of the hip and knee. *American Family Physician*, 67, 10, 2147-2152
- 8) Bellamy N, Buchanan WW et al. Validation study of WOMAC: A health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*. 1988; 15: 1833-1840.
- 9) Chandler GN, Wright V: Deleterious effect of intra-articular hydrocortisone. *Lancet* 1958; 2: 661-663
- 10) Mankin HJ, Conger KA: The acute effects of intra-articular hydrocortisone on articular cartilage in rabbit. *JBS Am* 1966; 48: 1383-1388
- 11) Gibson T, Burry HC, et al: Effect of intra-articular corticosteroid injections on primate cartilage. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 74-79
- 12) Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, et al: Safety and efficacy of long-term intra-articular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 370-377
- 13) Saxne T, Heinegard D, Wollheim FA: Therapeutic effects on cartilage metabolism in arthritis as measured by release of proteoglycan structures into the synovial fluid. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 491-497
- 14) Hollander JL: Intrasynovial corticosteroid therapy in arthritis. *Md State Med J* 1970; 19:62-66
- 15) Hollander JL: Osteoarthritis: perspectives on treatment. *Postgrad Med* 1980; 68: 161-168
- 16) Stefanich RJ: Intraarticular corticosteroids in treatment of osteoarthritis. *Orthop Rev* 1986; 15 (2): 65-71
- 17) Neustadt DH: Complications of local corticosteroid injections. *JAMA* 1981; 246: 835-836
- 18) Rifat SF, Moeller JL: Basics of joint injection. *Postgrad Med* 2001; 109 (1)
- 19) Thumboo J, O'Duffy JD: A prospective study of the safety of joint and soft tissue aspirations and injections in patients taking warfarin sodium. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 763-739
- 20) Goldberg VM, Buckwalter JA: Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease –modifying activity. *Osteoarthritis Cartilage* 2005; 13: 216-224.

- 
- 21) Pagnano M, Westrich G: Successful nonoperative management of chronic osteoarthritis pain of the knee: safety and efficacy of treatment with intra-articular hyaluronans. *Osteoarthritis Cartilage* 2005; 13: 751-761.
  - 22) Bys, DA et al: Corticosteroid compared with hyaluronic acid injections for the treatment of OA of the knee. *JBJS* 2004; 86-A(4): 874-875
  - 23) Leopold SS, et al: Corticosteroid compared with hyaluronic acid injections for the treatment of OA of the knee. A prospective randomized trial. *JBJS* 2003; 85-A(7):1197-1203
  - 24) Lanzer, W et al: A randomized single-blind comparison of the efficacy and safety of Synvisc (Hyalan G-F 20) and Aristopan (triamcinolone hexactonide) in patients with OA of the knee. *J Am Acad Orthop Surg* 2002; 3: P135
  - 25) Frizziero L, et al: Hyaluronic acid versus methylprednisolone intra-articular treatment in knee osteoarthritis: a comparative, integrated in vivo and ex vivo morphological assessment by arthroscopy and histopathology. *Revista Espanola de Rheumatologia* 1993; 20 Suppl (1):575.
  - 26) Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al: Viscosupplementation for the treatment of the osteoarthritic knee (Review). *The Cochrane Collaboration*. Wiley et Sons, 2007
  - 27) Smith MM, Gosh P. The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblast is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatol.Int.* 1987
  - 28) Jackson DW, Evans NA, et al: Accuracy of needle placement into the intra-articular space of the knee. *JBJS Am* 2002; 84-A (9) 1522-1527