



La viscosupplementazione

Alfredo Bottiglieri^{1,a} (✉), Achille Contini¹, Ciro Di Fino², Giuseppe Toro²

¹U.O. Ortopedia e Traumatologia, P.O. S. Maria di Loreto Nuovo—ASL Napoli 1 Centro, Napoli, Italia

²Dipartimento Assistenziale Integrato di Ortopedia e Riabilitazione, Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”, Napoli, Italia

^aalfredobottiglieri@tin.it

ABSTRACT – VISCOSUPPLEMENTATION

Viscosupplementation is a therapeutic strategy widely used in clinical practice for the treatment of osteoarthritis, but it is still performed in a very arbitrary way as concerns the indications, doses and therapeutic scheme. At present, the scientific literature is full of studies of low scientific impact and the international guidelines show this lack of evidence. The results of the viscosupplementation consensus conferences provide useful advice for using this treatment option in clinical practice in the most correct and uniform way.

Publicato online: 13 settembre 2019

© Società Italiana Ortopedici Traumatologi Ospedalieri d'Italia 2019

Introduzione

Il concetto di viscosupplementazione (VS) venne introdotta nel 1993 da Balazs come nuova strategia terapeutica per il trattamento di patologie, come l'osteoartrosi (OA), responsabili di un'alterazione qualitativa e quantitativa del liquido sinoviale delle articolazioni. Balazs per primo ipotizzò che l'iniezione intra-articolare (IA) di acido ialuronico (HA) nelle articolazioni osteoartrosiche avrebbe avuto la capacità di ripristinare la viscoelasticità del liquido sinoviale, di aumentare il flusso di liquido articolare, di normalizzare la sintesi endogena di ialuronato, di inibire la degradazione di ialuronato, di ridurre il dolore articolare e di migliorare la funzionalità dell'articolazione [1]. Attualmente le infiltrazioni IA di HA rappresentano uno dei trattamenti conservativi principali nella pratica clinica per l'osteoartrosi di grado lieve-moderato del ginocchio, anca e spalla. Le linee guida specifiche e le pubblicazioni internazionali spesso forniscono indicazioni contraddittorie fra loro e non c'è un comune accordo fra gli autori su quale sia lo schema terapeutico più adatto e quale sia l'acido ialuronico più efficace.

Caratteristiche dell'acido ialuronico

L'HA endogeno è una molecola di elevato peso molecolare (p.m. tra 6.500 e 10.900 kDa), costituita da una catena polisaccaridica costituita dal ripetersi di un disaccaride formato da N-acetilglucosamina e acido glucuronico attaccati con legami β (1–4) e β (1–3) [2]. L'HA è un componente fondamentale del liquido sinoviale, della matrice extracel-

lulare della cartilagine articolare e della membrana sinoviale; è prodotto principalmente dai sinoviociti di tipo B ma anche dai fibroblasti e condrociti. È presente, in condizioni normali, a una concentrazione pari a 2–4 mg/mL. L'HA è un polianione altamente idratato, caratteristica che gli assicura un'elevata viscosità e bassa elasticità, per un'attività di lubrificazione della articolazione, mentre quando l'attrito è elevato, l'HA diventa più elastico con azione ammortizzante (*shock absorption*) [3]. L'HA è responsabile, con i proteoglicani, del turgore e della deformabilità elastica della cartilagine; controlla la diffusione dei soluti e i rapporti tra condrociti, proteoglicani e collagene cartilaginei. Svolge una protezione meccanica sui sinoviociti e sulle terminazioni nocicettive. Funge da filtro tra circolo emolinfatico e liquido sinoviale; inoltre, permette il controllo del movimento cellulare da e per la cavità articolare. Ha azione di *space filler* per consentire al giunto di rimanere aperto [4]. In corso di OA aumenta nel liquido sinoviale la concentrazione di ialuronidasi che degradano l'acido ialuronico attraverso la scissione dei legami β (1–4) dell'HA da molecola ad alto peso molecolare in pezzi più piccoli (2.700–4.500 kDa) [5], con una conseguente diminuzione delle proprietà meccaniche e viscoelastiche del liquido sinoviale nell'articolazione [2, 4]. L'HA esogeno riduce il dolore nocicettivo ripristinando la capacità di assorbimento degli urti e di lubrificazione del liquido sinoviale, riduce l'espressione di mediatori del dolore nocicettivo, come la prostaglandina E2, la cicloossigenasi-2 e l'adenosina 5'-trifosfato [6, 7]. L'HA smorza la cascata infiammatoria implicata nella patogenesi dell'OA riducendo la produzione di citochine pro-infiammatorie (es. fattore

di necrosi tumorale alfa, interleuchina [IL]-1 β , IL-6), chemochine (es. IL-8), proteasi (es. metalloproteasi della matrice, disintegrina e metalloproteasi) [8–10] e specie reattive dell'ossigeno [11], e inibendo l'attivazione dei fattori di trascrizione (es. NF- κ B, fosforo p38 MARK, Phospho-ERK) tramite il legame con CD44 [12]. Lo ialuronato stimola la sintesi e la deposizione delle molecole della matrice extracellulare che vengono soppresse e degradate nelle articolazioni con OA [13].

In Italia attualmente sono in commercio 57 differenti prodotti di acido ialuronico per uso intra-articolare che differiscono principalmente per concentrazione (dallo 0,8 al 2,5%) e peso molecolare. Di questi prodotti 22 sono a basso p.m. (800–1200 kD), 23 a medio p.m. (1.200–2400 kD), 3 ad alto p.m. (> 2.400 kD), di 9 prodotti non viene riportato il p.m. (3 sono HA cross-linkato, 1 a retinacolo mobile, di 5 non viene specificato). Per quanto riguarda l'origine, 5 sono derivanti da cresta di gallo, 50 derivanti da biofermentazione e di 2 prodotti l'origine non viene riportata. Sul foglietto illustrativo di questi prodotti la maggior parte riporta per quali articolazioni è indicato (15 indicazioni per solo ginocchio, 12 indicazioni per grandi articolazioni, 9 indicazioni per piccole articolazioni), ma non in tutti i casi viene indicato il dosaggio, schema terapeutico, la durata dell'effetto, controindicazioni, reazioni avverse e bibliografia. E, in quelli in cui viene indicato dosaggio e schema terapeutico (numero di infiltrazioni e intervallo di tempo) esistono differenze, in certi casi notevoli [14].

Revisioni sistematiche e meta-analisi

Le raccomandazioni degli innumerevoli studi e dei lavori scientifici, pubblicati negli ultimi 15 anni che trattavano la VS e le infiltrazioni di HA, sono poco chiare, scarsamente condivise e/o di bassa qualità dal punto di vista metodologico, con risultati raggiunti spesso inficiati dalla presenza di chiari conflitti d'interesse come sottolineato da Printz e collaboratori [15], e forniscono dati contrastanti riguardo le indicazioni, l'effetto, lo schema terapeutico e la durata dell'effetto.

Numerosi sono anche i lavori di revisioni sistematiche e meta-analisi relative alle infiltrazioni IA di HA. In un lavoro di meta-analisi di Bronstone e colleghi del 2017, dove venivano esaminati 29 articoli pubblicati fra il 1983 e il 2017 sulla sicurezza ed efficacia di un ciclo di trattamento costituito da 3 a 5 iniezioni per una dose totale da 75 a 125 mg di un HA ad alto p.m. in commercio dal 1983, gli autori concludono che un ciclo di infiltrazioni di HA riduce significativamente il dolore e migliora la funzione soggettiva (valutati tramite la VAS score, WOMAC index e Lequesne index) in pazienti con OA del ginocchio sintomatica da lieve a moderata; è un trattamento sicuro e una valida alternativa ai trattamenti farmacologici sistemici (come FANS, oppioidi) in

pazienti che hanno una risposta al trattamento inadeguata a questi farmaci o che hanno esperienza o sono a rischio per gli effetti collaterali e le complicanze associate a questi farmaci [16]. Bannuru et al. [17] nel 2014, in una meta-analisi sull'efficacia relativa dell'HA nell'OA di ginocchio rispetto ai FANS tradizionali, su un totale di 712 partecipanti (dal 1995 al 2012) divisi in due gruppi, 357 pazienti trattati con HA e 355 trattati con FANS evidenziano che non ci sono significative differenze su dolore, funzionalità e rigidità a 4 e 12 settimane. Il dolore nel sito di iniezione è stato l'evento avverso più comune riportato nel gruppo HA e gli eventi avversi gastrointestinali erano più comuni nel gruppo dei FANS, dimostrando come HA rappresenti una valida alternativa ai FANS, soprattutto nei pazienti con intolleranza a questa classe di farmaci. Nella meta-analisi di Wei-wei e collaboratori [18] del 2017 per lo studio del confronto dell'infiltrazione IA di HA con l'infiltrazione di corticosteroidi (CS) IA nel trattamento dell'OA del ginocchio, vengono inclusi 12 studi randomizzati controllati di alta qualità pubblicati tra il 1995 e il 2016 per un totale di 1.794 partecipanti (673 maschi, 1.121 femmine): 971 partecipanti sono stati assegnati in modo casuale al gruppo HA (5 infiltrazioni a cadenza settimanale di HA ad alto p.m., 20 mg) e 823 partecipanti al gruppo CS (1 infiltrazione o di triamcinolone esacetone o di triamcinolone esacetone). Gli autori concludono che entrambe le terapie sono efficaci allo stesso modo per la riduzione del dolore e il miglioramento della funzionalità del ginocchio; il CS IA è più efficace sulla riduzione del dolore rispetto all'HA IA a breve termine (fino a 1 mese), mentre l'HA è più efficace a lungo termine (fino a 6 mesi); entrambi i metodi sono relativamente sicuri, ma l'HA IA causa più effetti indesiderati topici (dolore e gonfiore, che normalmente regredisce in 2–3 giorni) rispetto alla CS IA.

Nel 2017 Stitik e colleghi [19], in una meta-analisi che includeva 24 studi clinici per un totale di 2.168 pazienti, hanno analizzato l'efficacia un protocollo a 3 infiltrazioni a cadenza settimanale con uno a 5 infiltrazioni di HA di differente p.m. Le analisi dei dati hanno mostrato una sovrapposibilità in termini di outcome (VAS score e WOMAC index) tra il protocollo a 3 infiltrazioni e il protocollo a 5 infiltrazioni. Non c'era alcuna differenza statistica tra la riduzione del dolore al ginocchio OA con un ciclo di 3 settimane di un prodotto specifico rispetto alla riduzione del dolore al ginocchio OA con un ciclo di 5 settimane dello stesso HA o un ciclo di 3 settimane di altri prodotti di HA. In un'altra meta-analisi di Bannuru et al. [20] del 2014 per la valutazione dell'effetto terapeutico dell'HA rispetto al placebo per l'OA del ginocchio vengono inclusi 7.545 partecipanti di 54 trial clinici e valutato il cambiamento rispetto al basale a 4, 8, 12, 16, 20 e 24 settimane. Gli autori concludono che vi è evidenza di una durata terapeutica del HA per il dolore al ginocchio oltre 6 mesi dopo l'iniezione. L'HA è efficace da 4 settimane,

raggiunge la sua massima efficacia a 8 settimane ed esercita un rilevabile residuo a 24 settimane.

L'anca rappresenta la seconda sede più frequentemente colpita da artrosi. In una revisione sistematica e meta-analisi dell'efficacia sul dolore e disabilità e il verificarsi di eventi avversi nel trattamento della coxartrosi, nel 2018 Leite e collaboratori [21] confrontano il trattamento con infiltrazioni IA di HA con placebo, plasma ricco di piastrine (PRP), metilprednisolone e mepivacaina. Concludendo che esistono evidenze molto basse che l'HA sia superiore al placebo per il dolore a 3 mesi, vi è elevata evidenza che non sia superiore negli eventi avversi; c'è bassa evidenza che l'HA non sia superiore al PRP per il dolore a 1 mese, esistono prove molto basse che l'HA non sia superiore al PRP per il dolore a 6 e 12 mesi (VAS score), e vi è un'alta evidenza che l'HA non sia diverso dal metilprednisolone per il dolore a 1 mese (VAS score). Vi sono scarse prove, inoltre, del fatto che l'HA non è diverso dal metilprednisolone per le misure di outcome nell'artrite reumatoide del Clinical Trials-Osteoarthritis Research Society International Responders Index a 1 mese.

Piccirilli e colleghi [22] nel 2016, in un lavoro che analizza 26 articoli seguendo le linee guida per la refertazione preferenziale per le revisioni sistematiche e le meta-analisi (PRISMA), concludono che vi è una mancanza di consenso generale sulla standardizzazione delle iniezioni di HA nell'OA dell'anca e in altre malattie dell'anca e che si può affermare che infiltrazione IA di HA è la migliore terapia conservativa per l'OA prima delle indicazioni chirurgiche e può agire sul sollievo dal dolore senza modificare la struttura morfologica dell'anca patologica e la storia naturale della malattia; non c'è consenso generale sul numero e sui tempi di iniezioni dell'anca: gli studi suggeriscono da una a quattro iniezioni seguendo uno schema terapeutico variabile; la tecnica di infiltrazione eco guidata è l'approccio più sicuro; non vi è alcuna differenza rilevante tra HA a basso p.m. e l'HA ad alto peso molecolare: il risultato dopo l'iniezione è paragonabile; se l'HA è associato a PRP o corticosteroidi, il sollievo dal dolore è più rapido ma non è chiaro se questa condizione è persistente; l'unico miglioramento è sul dolore (valutato o con VAS score e/o WOMAC index e/o Lequesne index) e sulla distanza percorribile; i cambiamenti radiografici non sono presenti e la progressione verso l'opzione chirurgica non viene modificata; l'efficacia sui sintomi è dimostrata solo nell'OA da lieve a moderata, stadio I-II-III della classificazione di Kellgren Lawrence (i migliori risultati si ottengono nello stadio II), l'OA grave (stadio IV) non beneficia di questo trattamento; per quanto riguarda altre condizioni dell'anca, solo pochi studi hanno studiato il ruolo delle iniezioni di HA nell'artrite reumatoide o nel conflitto femoro-acetabolare; non sono stati pubblicati studi sulla necrosi avascolare della testa del femore o displasia dell'anca; non è chiaro se una concomitante malattia reumatica come l'artrite reumatoide o l'infiammazione sinoviale possa influenzare l'esito clinico delle iniezioni di anca HA durante l'artrosi.

Nella review di Colen et al. [23] del 2014, in cui vengono analizzati 8 studi pubblicati fra il 1988 e il 2013 per un totale di 895 pazienti trattati con infiltrazioni IA per OA dell'articolazione scapolo-omerale, gli autori concludono che il trattamento IA con HA è utile come trattamento conservativo nei pazienti con OA scapolo-omerale; esiste un miglioramento significativo nel dolore (VAS score e WOMAC index) dopo ciclo infiltrativo di HA rispetto al basale, ma confrontando l'efficacia dell'HA con il placebo ci sono solo prove limitate che l'HA sia superiore e che non ci siano prove che HA sia migliore di CS o altre terapie conservative; l'efficacia di un ciclo di 3 infiltrazioni a cadenza settimanale è sovrapponibile a quella di un ciclo di 5 infiltrazioni a cadenza settimanale dello stesso HA ad alto p.m.; le iniezioni di HA sono ben tollerate e gli effetti avversi locali nella spalla sono tipici di quelli osservati nell'articolazione dell'anca e del ginocchio; l'efficacia dell'iniezione IA di HA al follow-up durante i primi 6 mesi è buona nei pazienti con OA scapolo-omerale (valutati tramite VAS score e WOMAC index); diversi studi clinici hanno indicato che l'HA è efficace nella gestione del dolore, oltre che in corso di OA, anche in altre patologie della spalla (capsulite adesiva e tendinopatia della cuffia dei rotatori).

La VS viene utilizzata anche come trattamento conservativo per l'OA di caviglia ma come evidenziato nella review di Batista Faleiro e collaboratori [24] nonostante oltre un decennio di uso clinico, la letteratura riporta ancora pochi studi sull'utilizzo di HA nell'articolazione della caviglia. Dagli autori sono stati analizzati solo cinque articoli con evidenza di livello 1 e quattro di questi avevano una bassa qualità interna. Il basso livello di evidenza di studi sulla VS è anche osservato in pubblicazioni sulla chirurgia del piede e della caviglia. In conclusione, il trattamento con acido ialuronico IA è una modalità terapeutica sicura, che promuove un miglioramento significativo dei punteggi funzionali dei pazienti, senza evidenza di superiorità rispetto ad altre misure di trattamento conservativo; non c'è evidenza di quale sia lo schema terapeutico migliore e di quale sia la via e la tecnica più sicura. Nuovi test clinici con un numero maggiore di pazienti sono necessari prima della sua raccomandazione.

Linee guida

Le linee guida e le raccomandazioni delle diverse Società, Accademie o Gruppi internazionali di Ortopedia, Reumatologia, Radiologia, Fisiatria, Medicina dello Sport sono spesso in contraddizione tra loro.

L'American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) non raccomanda l'utilizzo di HA IA per il trattamento dell'OA sintomatica del ginocchio nelle linee guida del 2013 (*Recommendation 9: Strength of Recommendation: Strong*) [25] e dell'anca nelle linee guida del 2017 (*Strength of Recommendation: Strong Evidence*) [26], sebbene in tutte le meta-

analisi analizzate l'effetto del trattamento (valutando dolore, funzione e rigidità) è statisticamente significativo, tale trattamento non è più efficace rispetto al placebo (mancato rispetto della soglia del minimo miglioramento clinicamente importante: *Minimum Clinically Important Improvement* MCII). L'American College of Rheumatology (ACR) nel 2012 [27] nelle raccomandazioni del trattamento non-farmacologico e farmacologico dell'OA della mano, anca e ginocchio non consiglia le infiltrazioni IA di HA nell'articolazione trapezio-metacarpale, mentre sull'utilizzo di HA nel ginocchio e nell'anca non esprime raccomandazioni se utilizzarlo o non utilizzarlo.

L'Osteoarthritis Reserch Society International (OARSI) fornisce una raccomandazione "incerta" per l'utilizzo di HA nel trattamento della gonartrosi in quanto, nonostante ci siano molte meta-analisi che confermano l'utilità di tale trattamento nell'OA, questi studi sono caratterizzati da una metodologia non corretta, basso livello di evidenza, selezione inappropriata degli studi e, non ultimo, conflitti di interesse [28]. Per la European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) [29] il ruolo delle iniezioni di HA IA nel trattamento dell'OA è controverso, ma la maggior parte delle meta-analisi ha mostrato un beneficio significativo nell'OA del ginocchio, che è piccolo negli studi di alta qualità; le infiltrazioni di HA sono relativamente sicure, sebbene siano state riportate reazioni avverse soprattutto con formulazioni reticolate di p.m. più elevato; l'HA induce un controllo del dolore più duraturo rispetto ai corticosteroidi IA e può ritardare la sostituzione totale dell'articolazione; recenti studi suggeriscono che non ci sono differenze significative nell'efficacia dei sintomi rispetto ai FANS orali; la VS potrebbe essere una buona alternativa ai FANS nell'osteopatia del ginocchio nei pazienti più anziani o in quelli a maggior rischio di effetti avversi indotti dai FANS.

Consensus conference

La disomogeneità delle linee guida internazionali ha spinto un gruppo multidisciplinare e multi professionale di esperti di osteoartrosi e di terapia infiltrativa a realizzare tra il 2014 e il 2015 un'indagine attraverso il metodo DELPHI (metodo d'indagine iterativo, particolarmente utilizzato nella ricerca scientifica che si svolge attraverso più round e valutazione delle opinioni di un gruppo di esperti che non comunicano tra loro e che rispondono in maniera anonima, e ha l'obiettivo di far convergere l'opinione più completa e condivisa in un'unica "espressione") [30] con l'obiettivo di raggiungere un consenso sui principali aspetti clinici, organizzativi e medico-legali al fine di ottenere raccomandazioni condizionate per garantire un'uniformità di trattamento delle terapie infiltrative [31]. Il consensus-board di 10 esperti italiani,

provenienti da istituti universitari, ospedali pubblici, servizi territoriali, istituti di ricerca e associazioni di pazienti, era costituito da un fisiatra universitario, un fisiatra rappresentante la Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitazione (SIMFER), un ortopedico per la Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT), un radiologo per la Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM), un medico generico rappresentante la Società Italiana di Medicina Generale (SIGMG), un farmacologo per la Società Italiana di Farmacologia (SIF), un geriatra, un esperto in farmacoeconomia, un reumatologo per la Società Italiana di Reumatologia (SIR) e un rappresentante di un'associazione di pazienti. Il Consensus Board, da un esame della letteratura e sulla base dei farmaci e dispositivi medici attualmente disponibili in Italia per la terapia iniettiva IA, ha sviluppato 2 questionari. L'analisi dei dati e l'interpretazione dei risultati è stata fornita da due ricercatori della sanità pubblica e due ricercatori universitari in medicina fisica e riabilitazione che hanno partecipato alle riunioni tenute dal Consensus Board. Il primo questionario è stato presentato via e-mail a un gruppo di 132 esperti di terapia iniettiva IA, comprendenti ortopedici, fisiatristi, reumatologi e medici generici, selezionati tra i più grandi centri medici italiani specializzati nella terapia iniettiva IA, mediante un metodo di campionamento non probabilistico. Di questi 132, 111 hanno compilato e completato il questionario ma solo 52 erano analizzabili (25 ortopedici: 48%; 14 fisiatristi: 26,9%; 5 reumatologi: 9,6%; 6 con più di una qualifica post-laurea: 11,5% e 2 che non hanno elencato alcuna qualifica post-laurea: 3,8%); a questi 52 è stato presentato il secondo questionario completato e compilato correttamente da tutti. Il grado di consenso è stato definito buono quando il 66% o più degli esperti esprimeva accordo o disaccordo rispetto a una raccomandazione. Quando il consenso era inferiore al 66% ma superiore al 50%, il consenso veniva definito debole; quando il livello di consenso era basso (cioè inferiore al 50% degli esperti), le opinioni degli esperti erano considerate troppo dissimili e non veniva formulata una raccomandazione condivisa.

I risultati di questa indagine hanno messo in evidenza che: la terapia infiltrativa è considerata utile nei pazienti affetti da OA di anca (69,2%: percentuale di consenso), ginocchio (100%), spalla (69,2%) e caviglia (71,2%); le infiltrazioni IA sono utili per il trattamento dell'OA lieve-moderata, grado II-III secondo la classificazione di Kellgren-Lawrence (88,5%); nell'OA di anca è utile la terapia infiltrativa con HA ad alto p.m. (82,0%), con HA a basso p.m. (71,2%) e con HA a reticolo mobile (68,0%); nell'OA di ginocchio è utile la terapia infiltrativa con HA a medio p.m. (69,2%), con HA ad alto p.m. (80,8%), con HA cross-linkato (70,6%) e con HA a reticolo mobile (78,0%); per l'OA lieve-moderata sono utili 5 infiltrazioni (1 a settimana) di HA a basso p.m. (67,3%), da 1 a 5 infiltrazioni (1 a settimana) di HA a medio p.m. (68,0%), da 2 a 3 infiltrazioni (1 a settimana) di

HA ad alto p.m. (69,2%), da 1 a 2 infiltrazioni (1 a settimana) di HA a reticolo mobile (68,0%); le infiltrazioni di HA sono efficaci nell'OA sulla riduzione dei sintomi nei pazienti (80,0%) e nel controllare i segni obiettivi (78,0%); le infiltrazioni di HA ad alto p.m. (68%) e a reticolo mobile (67,3%) aiutano a ritardare e/o evitare l'impianto di protesi articolari; le infiltrazioni di HA ad alto p.m. (80%), l'HA cross-linkato (67,3%) e l'HA a reticolo mobile (75%) aiutano a ridurre il consumo sistemico di FANS e analgesici; la guida ecografica o fluoroscopia è utile per le infiltrazioni all'anca (100%); gli studi medici privati (81,6%), gli ambulatori (91,8%) e gli ospedali (81,6%) sono luoghi appropriati per effettuare infiltrazioni IA.

Nel giugno 2014 a Lione, in Francia, un gruppo di otto esperti europei provenienti da Belgio, Francia, Germania, Italia e UK, selezionati in base alla loro esperienza nel campo di OA e soprattutto VS, sono stati invitati a partecipare a una task force su VS [32]. Il gruppo di esperti, con esperienza sia in medicina accademica che pratica privata e esperienza nella ricerca clinica metodologica, era composto da 5 reumatologi, 2 chirurghi ortopedici e 1 fisioterapista. Complessivamente, 24 affermazioni su HA e VS sono state discusse durante l'incontro. Dopo un ampio dibattito e discussione, il gruppo di esperti doveva esprimere la propria opinione su ciascuna delle 24 affermazioni. Per ciascuna affermazione il comitato organizzatore e il presidente hanno proposto un'ampia revisione della letteratura, con particolare attenzione per le revisioni sistematiche e meta-analisi anche su studi randomizzati e controllati (RCTS) di altissima qualità. Per ogni affermazione, gli esperti hanno votato il loro grado di accordo con esso, usando una scala Likert di 11 punti (1-10), dove il numero 1 significa "Io non sono d'accordo" e il numero 10 significa "Io sono completamente d'accordo". I punteggi sono stati raggruppati per generare un punteggio medio per ogni affermazione. Alla fine, ogni affermazione è stata classificata come "Accettata", se aveva ricevuto un punteggio medio maggiore o uguale a 7 ed è stata classificata come "Non accettata", se aveva ricevuto un voto mediano uguale o minore a 3. Un'affermazione con punteggio tra 3 e 7 è stata classificata come "Accettata sotto condizione". Le affermazioni che hanno ricevuto un consenso unanime sono: la VS è un trattamento efficace nell'OA lieve-moderata di ginocchio (punteggio medio 9,1); la VS non è un trattamento alternativo al trattamento chirurgico nell'OA severa di anca (9,2); la VS è un trattamento ben tollerato per l'OA del ginocchio e di altre articolazioni (9,4); grazie al suo profilo di sicurezza, la VS non deve essere usata solo in pazienti che non hanno risposto adeguatamente analgesici e FANS (9,6); La viscosupplementazione è un'indicazione "positiva" ma non un'indicazione in "mancanza di qualcosa di meglio" (9,8); il dosaggio e il numero di iniezioni della VS devono essere supportati da prove di Evidence Based Medicine (EBM)

(9,5); il cross-linking è una tecnica comprovata per prolungare il tempo di permanenza IA dell'HA (9,5); l'approccio migliore per iniettare con precisione l'HA nell'articolazione del ginocchio è quello laterale a livello medio-rotuleo (9,4); quando la VS viene eseguita in fluoroscopia, la quantità di mezzo di contrasto radiopaco deve essere pari o minore alla quantità di HA per evitare la diluizione dell'HA (9,8). Un forte consenso lo hanno ricevuto: la VS può anche essere utile negli stadi avanzati di OA del ginocchio (7,2); la VS effettuata nelle prime fasi dell'OA può avere un effetto condroprotettivo (8,1); l'esperienza del medico influenza il successo del trattamento della VS (9,1); poiché gli acidi ialuronici differiscono ampiamente l'uno dall'altro, i risultati delle sperimentazioni cliniche con un particolare HA non possono essere condivisi con altri HA (9); un regime di iniezione singola deve essere eseguito con prodotti specificamente sviluppati per questo, qualunque sia l'articolazione (7); i fattori predittivi di risposta alla viscosupplementazione sono scarsamente conosciuti e rimangono da studiare (8,1); VS è un trattamento economico per l'OA di ginocchio (7,4). Un moderato consenso lo hanno ricevuto: la VS è un trattamento efficace per l'OA live-moderata di anca (6,6); la VS è un trattamento efficace per l'OA lieve-moderata di caviglia (6,7); un periodo di riposo relativo di almeno 24 ore dovrebbe essere raccomandato dopo l'infiltrazione (7,1). Un debole consenso è stato ricevuto per: la VS è un trattamento efficace per l'OA live-moderata della spalla (6,1); la VS è un trattamento efficace per l'OA live-moderata dell'articolazione trapezio-metacarpale (5,2); escludendo il ginocchio la VS deve sempre essere effettuata sotto guida fluoroscopica o ecografica (6,9). Le affermazioni che non hanno avuto consenso sono state: gli eventi avversi locali (dolore, gonfiore e reazione pseudo-settica) sono più frequenti negli HA di origine animale che in quelli ottenuti per biofermentazione (4,8); non è raccomandato iniettare l'HA e il corticosteroide insieme in una singola articolazione (4,7).

Conclusione

La VS è una potenziale ottima opzione terapeutica per il trattamento dell'OA per diverse articolazioni, per ridurre i sintomi e migliorare la qualità della vita con pochissimi effetti collaterali e reazioni avverse. L'efficacia delle infiltrazioni con HA è dovuta, oltre all'azione lubrificante, anche agli effetti antinfiammatori e condroprotettivi. La letteratura scientifica è piena di studi, trial clinici, metanalisi e revisioni sistematiche, ma la maggior parte di questi studi sono di scarso livello scientifico in quanto effettuati con metodologia non corretta, basso livello di evidenza, selezione inappropriata degli studi e, non ultimo, conflitti di interesse. A causa di questa situazione, le linee guida internazionali sono contrastanti: alcune non consigliano tale trattamento, altre lo consigliano solo con precise indicazioni. Esperti in VS e HA con

esperienza sia accademica che di pratica e ricerca clinica sono stati spinti da tale confusione a effettuare delle consensus conference per chiarire degli aspetti fondamentali (indicazioni e schema terapeutico in primis) di tale trattamento che ancora oggi risultano troppo arbitrarie.

Vi è quasi assoluto consenso degli esperti che la VS sia un efficace trattamento per l'OA lieve-moderata del ginocchio, che sia utile per la diminuzione del consumo degli analgesici, che gli effetti durino per circa 6 mesi e che tale procedura possa essere effettuata senza guida. Vi è un buon consenso che la VS sia un efficace trattamento per l'OA lieve-moderata di anca e spalla e che l'infiltrazione all'anca debba essere effettuata o con guida ecografica o fluoroscopica. Occorrono ulteriori studi, disegnati con endpoint primari e secondari diversi, come outcome strutturali, e con follow-up più lunghi, idonei prodotti comparabili e selezione appropriata dei pazienti per regolamentare in modo uniforme l'attività di management della terapia IA al fine di chiarire metodologie, indicazioni, dosi e schema terapeutico che, al momento, risultano arbitrari o non supportati da evidenze scientifiche, per poter sfruttare la VS con le sue massime potenzialità nella pratica clinica.

CONFLITTO DI INTERESSE Gli autori Alfredo Bottiglieri, Achille Continini, Ciro Di Fino e Giuseppe Toro dichiarano di non aver alcun conflitto di interesse.

CONSENSO INFORMATO E CONFORMITÀ AGLI STANDARD ETICI Tutte le procedure descritte nello studio e che hanno coinvolto essere umani sono state attuate in conformità alle norme etiche stabilite dalla dichiarazione di Helsinki del 1975 e successive modifiche. Il consenso informato è stato ottenuto da tutti i pazienti inclusi nello studio.

HUMAN AND ANIMAL RIGHTS L'articolo non contiene alcuno studio eseguito su esseri umani e su animali da parte degli autori.

Bibliografia

- Balazs EA, Denlinger JL (1993) Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 39:3-9
- Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A et al (2015) The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 16:321
- Ayhan E, Kesmezacar H, Akgun I (2014) Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World J Orthop* 5(3):351-361
- Oe M, Tashiro T, Yoshida H et al (2015) Oral hyaluronan relieves knee pain: a review. *Nutr J* 15:11
- Moreland LW (2003) Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther* 5(2):54-67
- Boettger MK, Kummel D, Harrison A, Schaible HG (2011) Evaluation of long-term antinociceptive properties of stabilized hyaluronic acid preparation (NASHA) in an animal model of repetitive joint pain. *Arthritis Res Ther* 13:R110
- Kusayama Y, Akamatsu Y, Kumagai K et al (2014) Changes in synovial fluid biomarkers and clinical efficacy of intra-articular injections of hyaluronic acid for patients with knee osteoarthritis. *J Exp Orthop* 1:16
- Hashizume M, Koike N, Yoshida H et al (2010) High molecular weight hyaluronic acid relieved joint pain and prevented the progression of cartilage degeneration in a rabbit osteoarthritis model after onset of arthritis. *Mod Rheumatol* 20:432-438
- Wang CT, Lin YT, Chiang BL et al (2006) High molecular weight hyaluronic acid down-regulates the gene expression of osteoarthritis-associated cytokines and enzymes in fibroblast-like synoviocytes from patients with early osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 14:1237-1247
- Campo GM, Avenoso A, Campo S et al (2010) Molecular size hyaluronan differently modulates toll-like receptor-4 in LPS-induced inflammation in mouse chondrocytes. *Biochimie* 92:204-215
- Mongkhon JM, Thach M, Shi Q et al (2014) Sorbitol-modified hyaluronic acid reduces oxidative stress, apoptosis and mediators of inflammation and catabolism in human osteoarthritic chondrocytes. *Inflamm Res* 63:691-701
- Yasuda T (2010) Hyaluronan inhibits prostaglandin E2 production via CD44 in U937 human macrophages. *Tohoku J Exp Med* 220:229-235
- Shimizu M, Higuchi H, Takagishi K et al (2010) Clinical and biochemical characteristics after intra-articular injection for the treatment of osteoarthritis of the knee: prospective randomized study of sodium hyaluronate and corticosteroid. *J Orthop Sci* 15:51-56
- Migliore A (2014) In: V Simposio Nazionale dell'ANTIAGE, Roma, 2-3 ottobre, 2014
- Printz JO, Lee JJ, Knesek M, Urquhart AG (2013) Conflict of interest in the assessment of hyaluronic acid injections for osteoarthritis of the knee: an updated systematic review. *J Arthroplasty* 28(8 Suppl):30-33 e.1
- Bronstone A, Neary TJ, Lambert TH, Dasa V (2019) In: Supartz (Sodium Hyaluronate) for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Review of Efficacy and Safety, Department of Orthopedic Surgery, School of Medicine, Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, LA, USA
- Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE (2013) Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 43(5):593-599
- Wei-wei H, Ming-jie K, Jie Z et al (2017) Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Int J Surg* 39:95-103
- Stitik TP, Issac SM, Modi S et al (2017) Effectiveness of 3 weekly injections compared with 5 weekly injections of intra-articular sodium hyaluronate on pain relief of knee osteoarthritis or 3 weekly injections of other hyaluronan products: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 98(5):1042-1050
- Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR et al (2011) Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis—meta-analysis. *Osteoarthr Cartil* 19(6):611-619
- Leite VF, Daud Amadera JE, Buehler AM (2017) Viscosupplementation for hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of the efficacy on pain and disability, and the occurrence of adverse events. *Arch Phys Med Rehabil* 99(3):574-583
- Piccirilli E, Oliva F, Murè MA et al (2016) Viscosupplementation with intra-articular hyaluronic acid for hip disorders. A systematic review and meta-analysis. *Muscles Ligaments Tendons J* 6(3):293-299

23. Colen S, Geervliet P, Haverkamp D, Van Den Bekerom MP (2014) Intra-articular infiltration therapy for patients with glenohumeral osteoarthritis: a systematic review of the literature. *Int J Shoulder Surg* 8(4):114–121
24. Faleiro TB, Schulz Rda S, Jambeiro JE et al (2016) Viscosupplementation in ankle osteoarthritis: a systematic review. *Acta Ortop Bras* 24(1):52–54
25. https://www.aaos.org/cc_files/aaosorg/research/guidelines/treatmentofosteoarthritisofthekneeguideline.pdf, p 770. Accessed 10 July 2019
26. https://www.aaos.org/uploadedFiles/PreProduction/Quality/Guidelines_and_Reviews/OA%20Hip%20CPG_6-11-19.pdf, p 7. Accessed 10 July 2019
27. Hochberg MC, Altman RD, April KT et al (2012) 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* 64(4):465–474
28. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC et al (2014) OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 22(3):363–388
29. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP et al (2014) An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 44(3):253–263
30. Saunders M, Lewis P, Thornhill A (2009) *Research methods for business students*. Pearson Education Limited, Harlow, p 29. ISBN 978-0-273-71686-0
31. Paoloni M, Bernetti A, Belelli A et al (2015) Appropriateness of clinical and organizational criteria for intra-articular injection therapies in osteoarthritis. A Delphi method consensus initiative among experts in Italy. *Ann Ist Super Sanità* 51(2):131–138
32. Henrotin Y, Raman R, Richette P et al (2015) Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 45:140–149