

Deep In



OSTEOARTROSI



An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO)

Aggiornamento dell'algoritmo ESCEO per la gestione terapeutica della gonartrosi

Gli autori

O. Bruyère, G. Honvo, N. Veronese, N. K. Arden, J. Brancof, E. M. Curtis, N. M. Al-Daghri, G. Herrero-Beaumont, J. Martel-Pelletier, J.-P. Pelletier, F. Rannou, R. Rizzoli, R. Roth, D. Uebelhart, C. Cooper, J.-Y. Reginster

Pubblicato in *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Apr 30.

Background 1/2



L'osteoartrosi (OA), come è noto, è una condizione cronica degenerativa della cartilagine articolare che comporta rigidità articolare, dolore e limitazione funzionale, compromettendo la qualità della vita dei pazienti. La sua incidenza aumenta con l'età e l'obesità.

Si stima che la gonartrosi, forma di OA che interessa l'articolazione del ginocchio, colpisca oltre 250 milioni di individui nel mondo, con prevalenza maggiore nella popolazione di età superiore ai 50 anni.

Nel 2014 l'ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) aveva pubblicato un algoritmo terapeutico per la gestione della gonartrosi, basato su 3 fasi, fornendo le prime indicazioni sulla sequenza gerarchica delle opzioni di intervento disponibili, a seconda della gravità del quadro clinico del paziente [1].

[1] Bruyère O *et al.* *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.* 2014;44:253-63.

Background 2/2



Ulteriori evidenze sopraggiunte in letteratura a sostegno dell'efficacia degli interventi farmacologici in termini di gestione del dolore e della disabilità associata a gonartrosi hanno consentito al gruppo di lavoro ESCEO di aggiornare, nel 2016, l'algoritmo terapeutico, focalizzando l'attenzione sui dati provenienti dalla pratica clinica reale, per favorire una valutazione individuale del paziente e razionalizzare i costi [2].

Nell'attuale revisione, la task force ESCEO, riesaminando nuovamente la letteratura, ha sviluppato, sulla base del numero e della qualità degli studi disponibili sugli interventi selettivi nella gonartrosi, nuove raccomandazioni, il cui livello di evidenza è basato sul metodo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), riconosciuto a livello internazionale.

[1] Bruyère O *et al.* *A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis: From evidence-based medicine to the real-life setting.* *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb;45(4 Suppl):S3-11.

Obiettivo dello studio



Sviluppare un algoritmo terapeutico per la gestione clinica della gonartrosi che sia di supporto pratico alla classe medica e applicabile in Europa e in altri contesti internazionali.

Materiali e metodi



- ▶ Le **nuove raccomandazioni** sono state sviluppate aggiornando il precedente algoritmo attraverso il **riesame della letteratura** tratta dalle principali banche dati scientifiche (MEDLINE, EMBASE, Cochrane), integrando i dati di efficacia e sicurezza dei trattamenti disponibili per la gonartrosi con l'**esperienza** raccolta nel periodo compreso **dal 2014 al 30 settembre 2018**.
- ▶ Gli **esperti** del gruppo di lavoro **ESCEO** sono stati chiamati a esprimersi valutando e misurando la forza delle raccomandazioni di ciascun intervento individuato per la gonartrosi all'interno di un documento riepilogativo di evidenza, generato grazie al metodo GRADE.
- ▶ L'**algoritmo terapeutico finale** è stato costruito sulla base della qualità dell'evidenza raccolta e sulla forza delle raccomandazioni, frutto del consenso del gruppo di lavoro, utilizzando l'approccio GRADE.
- ▶ La **qualità di evidenza** di ciascuna raccomandazione è stata considerata forte se condivisa da **almeno il 75%** dei membri del gruppo ESCEO. In caso di percentuali di consenso <75%, la raccomandazione su un determinato trattamento è stata classificata come **debole**.

Risultati 1/7



- ▶ Nella gestione del dolore da OA del ginocchio si conferma come trattamento di prima linea la terapia di fondo a base dei cosiddetti farmaci sintomatici ad azione lenta (SYSADOA), come la glucosamina solfato da prescrizione (pCGS), con una qualità di raccomandazione valutata forte dagli esperti (Raccomandazione 4).
- ▶ In alternativa alle formulazioni di pCGS, **la prescrizione di una terapia di fondo a lungo termine a base di condroitin solfato (CS) è altresì fortemente raccomandata**, ottenendo l'81% dei consensi (**Raccomandazione 5**).
- ▶ Il ricorso al paracetamolo è solo debolmente raccomandato come trattamento analgesico di soccorso aggiuntivo a breve termine (Raccomandazione 2), a dosi comunque non superiori ai 3 g/die (Raccomandazione 3).
- ▶ Per i pazienti in terapia di fondo con SYSADOA (pGCS e/o CS) ancora sintomatici viene fortemente raccomandato, **per un'azione analgesica aggiuntiva, il trattamento ciclico a base di FANS topici**, da preferire alle formulazioni orali per ragioni di sicurezza (**Raccomandazione 8**).
- ▶ I FANS orali mantengono ancora un ruolo centrale **nella gestione farmacologica avanzata dei pazienti persistentemente sintomatici**, come rappresentato nell'algoritmo ESCEO (Fase 2). Inoltre, raggiungendo il 94% del consenso, **il livello della raccomandazione di ricorrere in Fase 2 alla terapia ciclica con i FANS orali (selettivi o non), a seconda del profilo di rischio individuale del paziente, è stato classificato come forte (Raccomandazione 9)**.

Risultati 2/7



- ▶ In linea con il precedente algoritmo, **la terapia infiltrativa rappresenta un'opzione terapeutica da perseguire nei pazienti ancora sintomatici nonostante le precedenti opzioni di trattamento (Fase 2)**. In tali pazienti, soprattutto in quelli con controindicazioni ai FANS (**età >75 anni, con comorbidità o ad alto rischio di eventi avversi**), è possibile ricorrere alla **terapia intra-articolare (i.a.) di acido ialuronico (HA)**.
- ▶ La forza di tale raccomandazione è nel complesso debole poiché l'evidenza disponibile non ha consentito agli esperti, pur favorevoli al trattamento i.a di HA, di giungere a un parere più unanime: **il 56% si è espresso comunque fortemente a favore vs. il 44%, debolmente a favore (Raccomandazione 10)**.
- ▶ Il trattamento i.a di corticosteroidi, da preferire esclusivamente per l'azione più rapida in caso di dolore più severo e per cicli di poche settimane, è debolmente raccomandato (Raccomandazione 11).
- ▶ Come ultima opzione di trattamento farmacologico, prima del ricorso all'intervento chirurgico, sono debolmente raccomandati, in Fase 3, gli oppioidi deboli ad azione lenta, come il tramadolo e, in alternativa, specie nei pazienti con sensibilizzazione centrale, la duloxetina (Raccomandazioni 12 e 13).

Risultati 3/7



Risultati della valutazione GRADE e sintesi delle raccomandazioni ESCEO per la gestione della gonartrosi*

N.	Raccomandazioni	Forte pro	Debole pro	Nessuna raccomandazione	Debole contro	Forte contro
1	Raccomandazione forte a un insieme di misure applicabili nella gestione della gonartrosi: informazione/educazione, perdita di peso e attività fisica.	88%	12%	0	0	0
2	Raccomandazione debole all'uso regolare del paracetamolo (acetaminofene) come trattamento farmacologico di fondo a lungo termine in Fase 1 per la gestione della gonartrosi.	69%	25%	0	0	6%
3	Raccomandazione debole all'uso di dosi superiori a 3 g/die di paracetamolo (acetaminofene) come trattamento analgesico di soccorso a breve termine, in aggiunta a una terapia cronica di Fase 1 con farmaci sintomatici ad azione lenta (SYSADOA).	44%	56%	0	0	0
4	Raccomandazione forte all'uso della glucosamina solfato da prescrizione (pCGS) come terapia di fondo a lungo termine in Fase 1 per la gestione della gonartrosi e scoraggiamento dell'uso di altre formulazioni di glucosamina.	81%	19%	0	0	0
5	Raccomandazione forte alla prescrizione di condroitin solfato (CS) come terapia di fondo a lungo termine in Fase 1, in alternativa alla glucosamina solfato (pCGS); il farmaco prescritto dovrebbe differenziarsi dai farmaci da banco (OTC) di bassa qualità.	81%	19%	0	0	0
6	Raccomandazione debole all'associazione di glucosamina e condroitin solfato (CS) che non dovrebbe essere utilizzata come terapia di base in Fase 1, poiché non esiste una preparazione contenente entrambi i farmaci e non ci sono prove convincenti sulle formulazioni esistenti senza prescrizione.	56%	31%	6%	6%	0
7	Raccomandazione debole all'uso di farmaci sintomatici ad azione lenta (SYSADOA) diversi da condroitin solfato (CS) e pCGS (ad esempio, ASU, frazione insaponificabile di soia e avocado, e diacereina) come terapia di fondo alternativa in Fase 1.	19%	69%	0	0	12%

* Voti espressi dai membri del gruppo di lavoro ESCEO che hanno completato la valutazione GRADE (N = 16) (%).

Risultati 4/7



N.	Raccomandazioni	Forte pro	Debole pro	Nessuna raccomandazione	Debole contro	Forte contro
8	Raccomandazione forte all'uso di FANS topici come terapia analgesica aggiuntiva ciclica in Fase 1, per i pazienti che sono ancora sintomatici dopo la terapia di fondo della Fase 1 e prima dell'uso dei FANS orali.	75%	19%	6%	0	0
9	Raccomandazione forte all'uso di FANS orali (selettivi o non selettivi) come terapia di Fase 2, usati in modo intermittente o per cicli più lunghi; nell'uso dei FANS orali dovrebbe essere considerato il profilo di rischio del paziente.	94%	0	0	6%	0
10	Raccomandazione debole alla terapia intra-articolare (i.a.) di acido ialuronico (HA), in pazienti che presentano controindicazioni ai FANS, o se il paziente è ancora sintomatico nonostante l'uso di FANS.	56%	44%	0	0	0
11	Raccomandazione debole alla terapia i.a. di corticosteroidi, più efficaci rispetto a quella con HA nelle prime settimane di trattamento nella stessa popolazione di pazienti; un dolore più severo può essere un indice predittivo di efficacia a breve termine migliore rispetto ai segni infiammatori.	69%	25%	6%	0	0
12	Raccomandazione debole all'uso a breve termine di oppioidi deboli nella Fase 3 dell'algoritmo terapeutico come ultimo tentativo farmacologico prima dell'intervento chirurgico.	25%	75%	0	0	0
13	Raccomandazione debole all'uso della duloxetina come alternativa agli oppioidi deboli nella Fase 3 dell'algoritmo, in particolare nei pazienti con dolore da sensibilizzazione centrale.	19%	56%	0	25%	0
14	Raccomandazione forte all'intervento chirurgico di sostituzione totale del ginocchio per i pazienti con OA allo stadio terminale, procedura con costo-efficacia altamente selettiva, sebbene non priva di esiti avversi; il ruolo di altre procedure chirurgiche, in particolare la sostituzione monocompartimentale del ginocchio, dovrebbe essere ulteriormente studiato.	81%	13%	6%	0	0
15	Raccomandazione debole all'uso di oppioidi orali o transdermici nei pazienti con gonartrosi allo stadio terminale per i quali è controindicata la chirurgia.	38%	56%	0	6%	0

Risultati 5/7



Aggiornamento dell'algoritmo terapeutico ESCEO per la gonartrosi

Principi di base e core set. La combinazione delle modalità di trattamento, incluse le terapie non farmacologiche e farmacologiche, è fortemente raccomandata.

Core set: Informazione/educazione; perdita di peso in caso di sovrappeso; attività fisica (ad esempio, aerobica, esercizi di potenziamento o di resistenza)

FASE 1. Trattamento di base

Se il paziente è sintomatico

SYSADOA in terapia cronica: glucosamina solfato da prescrizione e/o condroitin solfato ± paracetamolo al bisogno

Se il paziente è ancora sintomatico **AGGIUNGERE**

FANS topici

Rinvio al fisioterapista se necessario (per controllare il disallineamento)

- Ginocchiere
- Plantari

Se il paziente è ancora sintomatico **AGGIUNGERE** all'occorrenza

- Ausili per la deambulazione (bastone, deambulatore, stampelle)
- Agenti termici (caldo o freddo)
- Meccanoterapia o terapia manuale (flessibilità, mobilizzazione, stretching)
- Bendaggi
- Idroterapia ed esercizi in acqua
- Tai Chi

Risultati 6/7



FASE 2. Gestione farmacologica avanzata nel paziente sintomatico persistente

Se il paziente è ancora o severamente sintomatico



Cicli intermittenti o prolungati di FANS orali

Normale rischio gastrointestinale

- FANS non selettivi con PPI
- FANS inibitori selettivi della COX-2 (di preferenza con PPI concomitanti)

Aumentato rischio gastrointestinale*

- Preferire FANS inibitori selettivi della COX-2 (celecoxib) con PPI
- Essere consapevoli delle complicazioni con qualsiasi tipo di FANS

Aumentato rischio cardiovascolare

- Limitare l'uso di qualsiasi FANS
- Durata del trattamento: <30 giorni per il celecoxib e <7 giorni per i FANS non selettivi

Aumentato rischio renale

- Evitare i FANS**

PPI, inibitori di pompa protonica. * Incluso l'uso di aspirina a basso dosaggio. ** Velocità di filtrazione glomerulare <30 cc/min; cautela negli altri casi.



Se il paziente è ancora sintomatico



- Infiltrazioni i.a. di acido ialuronico
- Infiltrazioni i.a. di corticosteroidi

Risultati 7/7



FASE 3. Ultimi tentativi farmacologici



- Oppioidi deboli a breve termine
- Duloxetina

FASE 4. Gestione della malattia allo stadio terminale e chirurgia

Se il paziente è severamente sintomatico con compromissione della qualità della vita



- Protesi totale dell'articolazione
- Protesi monocompartimentale del ginocchio



Se la chirurgia è controindicata



Analgesici oppioidi

Conclusioni



Questo ulteriore lavoro di revisione dell'algoritmo terapeutico ESCEO, sviluppato attraverso il consenso di autorevoli esperti e aggiornato con l'evidenza dei benefici attesi dai vari trattamenti disponibili, **grazie al metodo GRADE**, possiede tutti i requisiti per essere **di supporto pratico** nella gestione clinica del **dolore da gonartrosi, secondo un approccio** sempre più **individuale e mirato** alla tipologia del paziente.

Un lavoro congiunto ESCEO-EUGMS (European Union Geriatric Medicine Society) sembra ipotizzare l'esistenza di 4 fenotipi clinici del paziente affetto da OA: biomeccanico, osteoporotico, metabolico e infiammatorio.

Un'opportunità della ricerca futura potrebbe essere quello di focalizzare l'attenzione sull'identificazione dei fenotipi dei pazienti affetti da OA, specialmente agli stadi precoci della malattia, anche al fine di ottimizzare il disegno degli studi e l'individuazione degli interventi.

Considerazioni



IBSA presenta un portafoglio diversificato di prodotti farmaceutici per il trattamento del dolore OA dal favorevole profilo beneficio/rischio: CS di grado farmaceutico; formulazioni topiche e sistemiche di diclofenac, anche a basso dosaggio; HA iniettabile altamente purificato.

Alla luce delle ultime raccomandazioni ESCEO che hanno, tra l'altro, ridimensionato il profilo di sicurezza del paracetamolo, IBSA offre allo specialista un'ampia offerta di alternative terapeutiche mirate alla gestione del dolore osteoarticolare nei diversi stadi della malattia e in funzione della tipologia del paziente.

