

Deep In



OSTEOARTICOLARE



A Review of the Clinical Effectiveness and Safety of Hybrid Cooperative Complexes in Intra-articular Viscosupplementation

Una revisione sull'efficacia clinica e sulla sicurezza dei complessi ibridi cooperativi nella viscosupplementazione intra-articolare

Gli autori

Marcin Domzalski, Alberto Migliore

Pubblicato in *Rheumatol Ther.* 2022 Aug;9(4):957-74.

Introduzione 1/2



- ▶ L'osteartrosi (OA), come noto, è una **malattia degenerativa a patogenesi multifattoriale** che comporta un incremento del dolore e una ridotta funzionalità articolare, con conseguente **disabilità e compromissione della qualità della vita** della popolazione colpita, in prevalenza soggetti anziani e obesi.
- ▶ Il suo impatto epidemiologico, l'andamento cronico/progressivo che la caratterizza e l'elevata disabilità che ne consegue determinano degli **oneri sociali ed economici particolarmente significativi**.
- ▶ Oltre alle spese mediche direttamente attribuibili alla malattia, il cui **costo è stimato fino al 2,5% del prodotto interno lordo nei Paesi ad alto reddito**, sono presenti **costi indiretti** non quantificabili, come quelli **conseguenti all'assenteismo dal lavoro e alla ridotta produttività dei pazienti**.
- ▶ La **gestione ottimale dell'OA dovrebbe essere individualizzata per ciascun paziente** e richiede un **approccio integrato tra terapie farmacologiche e conservative**, con l'obiettivo iniziale di ridurre il dolore e la rigidità e, in seguito, di mantenere la funzione fisica.

Introduzione 2/2



- ▶ Tra le attuali strategie conservative per il trattamento dell'OA, la **viscosupplementazione (VS) intra-articolare (i.a.) con acido ialuronico (HA)** è diventata una **pratica clinica di impiego diffuso** sia per i benefici osservati nel mondo reale in termini di riduzione del dolore e miglioramento della funzione articolare, sia per l'elevata tollerabilità.
- ▶ Lo scopo della VS è quello di **ripristinare le proprietà reologiche del liquido sinoviale** per alleviare l'infiammazione articolare e il dolore, migliorando la funzione articolare attraverso un **effetto condroprotettivo**.
- ▶ Sono state sviluppate negli anni diverse formulazioni di HA i.a., caratterizzate da un ampio intervallo di variabilità in termini di peso molecolare (PM), proprietà reologiche e concentrazione.
- ▶ La recente introduzione dei **complessi ibridi cooperativi** di HA ad alto e basso PM (HA-HL) e di HA e condroitina sodica (HA-SC) rappresenta un progresso nel campo della VS consentendo, **grazie all'elevata concentrazione dei glicosamminoglicani (GAG) raggiunta, di trattare i pazienti con un minor numero di iniezioni i.a.**

Obiettivo e metodi



-
- ▶ Al fine di esaminare le recenti innovazioni introdotte nel campo della VS con HA, è stata condotta una revisione narrativa approfondita dell'esperienza clinica pubblicata.
 - ▶ L'analisi ha riguardato principalmente i dati provenienti dagli studi clinici che hanno interessato due innovativi complessi ibridi cooperativi a base di HA ad alto e basso PM (Sinovial HL) e HA e condroitina sodica biofermentativa (Sinogel).

Risultati 1/10



Viscosupplementazione con HA in OA

- ▶ La VS trova razionale d'impiego in ambito osteoarticolare grazie **alla capacità dell'HA esogeno di ripristinare le caratteristiche reologiche e viscoelastiche del liquido sinoviale**, che risultano compromesse in corso di patologia osteoartrosica.
- ▶ Infatti, **a causa della riduzione della concentrazione e del PM dell'HA endogeno**, si determina una **progressiva perdita del potere lubrificante e di ammortizzamento dei traumi del liquido sinoviale** nelle articolazioni affette da OA.
- ▶ In aggiunta, il trattamento viscosuppletivo con HA:
 1. è ampiamente riconosciuto come **opzione terapeutica efficace e ben tollerata nel trattamento dell'OA del ginocchio di grado da lieve a moderato** e raccoglie consensi nelle forme di OA che colpiscono le altre articolazioni, come riepilogato nella **Tabella 1**, elaborata dal gruppo EUROVISCO (EUROpean VIScosupplementation COnsensus group);
 2. **consente di procrastinare il ricorso all'intervento chirurgico nei casi di OA severa e di trattare pazienti con comorbilità e controindicazioni alle terapie disponibili (Tabella 2).**

Risultati 2/10



Tabella 1. Considerazioni sull'uso della viscosupplementazione nell'osteoartrosi secondo le raccomandazioni del Gruppo EUROVISCO.

Abbreviazioni: EUROVISCO: EUROpean VIScosupplementation COnsensus group; VS: viscosupplementazione; OA: osteoartrosi; KL: Kellgren-Lawrence; BMI: Body Mass Index; FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei.

Voci principali

- ▶ La VS è un trattamento efficace per l'OA da lieve a moderata di ginocchio, anca, caviglia, spalla e per l'articolazione trapezio-metacarpale.
- ▶ La VS può anche essere utile negli stadi avanzati dell'OA del ginocchio.
- ▶ La VS non è un'alternativa alla chirurgia nell'OA dell'anca avanzata.
- ▶ La VS quando eseguita nelle prime fasi dell'OA può avere un effetto condroprotettivo.
- ▶ A causa del suo profilo di sicurezza, la VS non dovrebbe essere utilizzata esclusivamente nei pazienti che non hanno risposto adeguatamente agli analgesici e ai FANS.
- ▶ La VS rappresenta un'indicazione "positiva" e non una "mancanza di qualcosa di meglio".
- ▶ Poiché gli acidi ialuronici differiscono ampiamente l'uno dall'altro, i risultati degli studi clinici con un particolare dispositivo viscosuppletivo non possono essere estrapolati da altri.
- ▶ Il regime posologico deve essere supportato da una medicina basata sull'evidenza.
- ▶ Una buona tecnica di iniezione e/o il ricorso alla guida attraverso tecniche di imaging possono migliorare il successo della VS.
- ▶ L'obesità (BMI>30) può influenzare la risposta alla VS nel ginocchio.
- ▶ La severità del restringimento dello spazio articolare può influenzare la risposta alla VS nel ginocchio e nell'anca.
- ▶ Le caratteristiche del dolore possono influenzare la risposta alla VS nel ginocchio e nell'anca.

Appropriatezza all'uso della viscosupplementazione

- ▶ Pazienti con OA del ginocchio e dell'anca sintomatica, da lieve a moderata (grado di restringimento dello spazio articolare 0-2, punteggio KL I-II), con peso normale o sovrappeso moderato (BMI<30), senza miglioramenti da interventi non farmacologici e analgesici/FANS o con controindicazione agli analgesici/FANS.

Conrozier T, Monfort J, Chevalier X *et al.* *EUROVISCO recommendations for optimizing the clinical results of viscosupplementation in osteoarthritis.* Cartilage. 2020;11(1):47-59.

Risultati 3/10



Tabella 2. Eleggibilità dei pazienti alla viscosupplementazione con Sinovial secondo i risultati di consenso di una revisione sistematica della letteratura da parte di un gruppo di esperti tecnici utilizzando la metodologia Delphi. *Abbreviazioni: VS: viscosupplementazione; OA: osteoartrosi; KL: Kellgren-Lawrence; CMC: carpo-metacarpale; FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei; SySADOA: farmaci sintomatici a lenta azione per l'osteoartrosi; HA: acido ialuronico; PM: peso molecolare.*

L'eleggibilità alla VS con Sinovial può essere presa in considerazione in base alle seguenti caratteristiche del paziente

- ▶ I pazienti affetti da OA primaria e secondaria possono essere candidati alla VS.
- ▶ I pazienti con OA radiologica di grado KL I-II-III (ginocchio o anca) sono i più adatti alla VS.
- ▶ Casi selezionati di pazienti affetti da OA del ginocchio di grado KL IV.
- ▶ I pazienti affetti da OA dell'articolazione CMC di grado KL I-II-III-IV possono essere trattati con HA.

Situazioni cliniche in cui la VS con Sinovial è considerata appropriata

- ▶ Si raccomanda l'uso di Sinovial in pazienti che assumono FANS per via sistemica per ridurre l'assunzione di questi farmaci.
- ▶ L'uso concomitante di HA in pazienti che assumono SySADOA (condroitin solfato, glucosamina ecc.) può migliorare l'efficacia clinica.
- ▶ Un modello di trattamento che associ l'HA intrarticolare all'esercizio fisico e agli interventi riabilitativi può essere utile per migliorare la funzione articolare.
- ▶ In caso di coinvolgimento articolare multiplo, Sinovial può essere preso in considerazione in diverse articolazioni (preferibilmente con gradualità, partendo dall'articolazione più dolorosa).
- ▶ L'iniezione di Sinovial dopo fallimento con altri viscosuppletivi aventi caratteristiche significativamente diverse (PM, concentrazione e volume) può essere somministrata per verificare se il cambio di prodotto è associato a una migliore risposta clinica.

Migliore A, Gigliucci G, Alekseeva L *et al.* *Systematic literature review and expert opinion for the use of viscosupplementation with hyaluronic acid in different localizations of osteoarthritis.* Orthop Res Rev. 2021;13:255-73.

Risultati 4/10



Complesso ibrido di acidi ialuronici ad alto e basso PM (HA-HL, Sinovial HL)

- ▶ La formulazione HA-HL (Sinovial HL) consiste in una **soluzione fisiologica tamponata** a base di un complesso ibrido cooperativo di HA ad alto e a basso PM **di origine biofermentativa e non modificato chimicamente**.
- ▶ Grazie al **processo termico brevettato NaHYCO®** (Sodium Hyaluronate Hybrid Complex) **Technology**, le catene lunghe e corte delle molecole di HA ad alto e basso PM si uniscono attraverso la formazione di legami idrogeno, senza ricorso ad agenti chimici reticolanti, originando un **complesso ibrido cooperativo**. La formulazione ottenuta consente di raggiungere un'elevata **concentrazione** di HA a una **ridotta viscosità dinamica**, che ne permette l'estrusione.
- ▶ L'innovativa formulazione di HA ibrido presenta **caratteristiche reologiche uniche** e proprietà viscoelastiche molto simili a quelle del liquido sinoviale endogeno e si è rivelata **compatibile con il PRP** (plasma ricco in piastrine).
- ▶ I dati *in vitro* hanno dimostrato che il complesso ibrido HA-HL ha **incrementato la vitalità e la proliferazione cellulare in modelli di OA e tendinopatia** e, in associazione al PRP, **la stimolazione della sintesi della matrice extracellulare ECM**.

Risultati 5/10



- ▶ Nonostante l'assenza di agenti chimici reticolanti impiegati in altre preparazioni in commercio, **la formulazione esibisce una maggiore resistenza alla degradazione enzimatica**, probabilmente a causa del mancato riconoscimento della conformazione del complesso ibrido HA-HL da parte di enzimi litici come le ialuronidasi.
- ▶ Il beneficio clinico di Sinovial HL è stato studiato nell'OA di ginocchio, anca e mano, nelle tendinopatie calcifiche, nel conflitto femoro-acetabolare, nella popolazione obesa e in altre condizioni che coinvolgono un danno cartilagineo articolare, come riepilogato nella **Tabella 3**.
- ▶ Attualmente, **l'evidenza terapeutica disponibile proviene in gran parte da pazienti affetti da OA al ginocchio, nei quali il trattamento i.a. con Sinovial HL si è rivelato superiore rispetto alla formulazione di HA lineare ad alto PM di riferimento** nella risposta clinica e funzionale valutata nel tempo, suggerendo un effetto sinergico dei componenti di HA ad alto e basso PM del complesso ibrido cooperativo.

Risultati 6/10



Tabella 3. Riepilogo dei trials clinici condotti con Sinovial HL e Sinogel nelle patologie articolari. *Abbreviazioni e acronimi: HA: acido ialuronico; RCT: trial clinico randomizzato; 6MWT: 6-Minute Walk Test; VAS: scala visiva analogica; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index; PRP: plasma ricco in piastrine; KOOS: Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score; IKDC: punteggio International Knee Documentation Committee; OMERACT-OARSI: Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials-Osteoarthritis Research Society International; HR-QoL: questionario Health-Related Quality of Life; H-HA: acido ialuronico lineare ad alto peso molecolare; LI: indice algofunzionale di Lequesne; FIHOA: indice funzionale dell'osteoartrosi della mano; US-PICT: agoaspirazione percutanea; ASES: American Shoulder and Elbow Surgeons.*

Articolazione Primo autore [rif.] Disegno dello studio	N. pazienti Età (media o range)	Trattamento Controllo N. iniezioni Follow-up	Outcome
Ginocchio			
Migliore 2021 [1] RCT	692 63,7 anni	Sinovial HL Placebo (sol. salina) 1 iniezione i.a. 6 mesi	Il dolore misurato col punteggio VAS è diminuito rapidamente. Il miglioramento del dolore era significativamente a favore di Sinovial HL a 1, 6, 12 e 24 settimane. Sinovial HL ha migliorato la funzionalità, la risposta OMERACT-OARSI e HR-QoL.
Papalia 2016 [2] RCT	48 37,2 (34-39) anni	Sinovial HL PRP 3 iniezioni i.a. 12 mesi	Outcome clinici e dolore migliorati significativamente rispetto al PRP a 3 e a 6 mesi.
Papalia 2019 [3] RCT	60 40-70 anni	Sinovial HL + PRP Sinovial HL 3 iniezioni i.a. 12 mesi	Entrambi i trattamenti hanno migliorato il dolore VAS e il punteggio KOOS. L'associazione con il PRP ha fatto registrare parametri migliori rispetto al solo complesso ibrido HA-HL (KOOS a 3 e a 6 mesi e VAS a 3 e a 12 mesi).

[1] Migliore A et al. *Rheumatol Ther.* 2021;8(4):1617-36. [2] Papalia R et al. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2016;30(4 Suppl. 1):17-23. [3] Papalia R et al. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2019; 33(2 Suppl. 1):21-8.

continua

Risultati 7/10



segue

Articolazione	N. pazienti	Trattamento	Outcome
Primo autore [rif.]	Età (media o range)	Controllo	
Disegno dello studio		N. iniezioni	
		Follow-up	
Ginocchio			
Manciameli 2019 [4] Prospettico	35 (59 ginocchia) 59 anni	Sinovial HL 2 iniezioni i.a. 6 mesi	Dolore VAS e WOMAC e HR-QoL migliorati a 1 mese e mantenuti stabili per 6 mesi.
Papalia 2017 [5] RCT	48 pz obesi 61,5/60 anni	Sinovial HL H-HA 2 iniezioni i.a. 6 mesi	Significativo miglioramento del dolore VAS, dei punteggi IKDC e KOOS a 3 e a 6 mesi in entrambi i gruppi.
Scaturro 2021 [6] Prospettico	37 pz sovrappeso 63 (45-75) anni	Sinovial HL 2 iniezioni i.a. 3 mesi	Significativo miglioramento del dolore e dei parametri WOMAC, 6MWT e QoL a 3 mesi.
Anca			
Abate 2017 [7] Prospettico/ Retrospettivo	40 63,6/63,3 anni	Sinovial HL H-HA 2 iniezioni i.a. 6 mesi	Miglioramento dei punteggi del dolore VAS a riposo e in movimento a 3 e a 6 mesi. Significativa superiorità di Sinovial HL rispetto alla formulazione di HA lineare ad alto PM a 6 mesi.
La Paglia 2017 [8] Retrospettivo	32 18-55 anni	Sinovial HL + PRP H-HA 2 iniezioni i.a. 6 mesi	La terapia di associazione con PRP è risultata più efficace di quella con formulazione di HA lineare ad alto PM a 2 e a 6 mesi, particolarmente nell'artropatia di grado medio-severo.

[4] Manciameli A et al. *Giornale Ital Ortop Traumatol.* 2018;44:146-9. [5] Papalia R et al. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017;31(4 Suppl. 2):103-9. [6] Scaturro D et al. *Appl Sci.* 2021;11(18):8711.

[7] Abate M, Salini V. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2017;30(1):89-93. [8] La Paglia E et al. *G Ital Ortop Traumatol.* 2017;43:215-26.

continua

Per esclusivo uso interno

Risultati 8/10



segue

Articolazione Primo autore [rif.] Disegno dello studio	N. pazienti Età (media o range)	Trattamento Controllo N. iniezioni Follow-up	Outcome
Anca			
Papalia 2021 [9] Prospettico	48 61,2 anni	Sinogel 1 iniezione i.a. 6 mesi	Significativa e rapida riduzione dei punteggi VAS di dolore e LI, mantenuta a 6 mesi.
Spalla			
Conforti 2020 [10] Case series	97 54,3/52,7 anni	Sinovial HL + laser needling ± US-PICT* 2-3 infiltrazioni 3 mesi	Miglioramento del dolore valutato attraverso le scale VAS e ASES dopo trattamento e a 3 mesi in entrambi i gruppi. US-PICT non migliora significativamente la risposta clinica.
A. Trapezio-metacarpale			
Tenti 2017 [11] Retrospettivo	100 68,6/65,5 anni	Sinovial HL Triamcinolone acetonide 2 iniezioni i.a. 6 mesi	Entrambi i trattamenti hanno migliorato i punteggi VAS del dolore, FiHOA e HR-QoL. Sinovial HL si è rivelato superiore a 1 e a 6 mesi.
Bartoloni 2019 [12] Prospettico	12 63 anni	Sinovial HL 2 iniezioni i.a. 6 mesi	Riduzione del punteggio VAS del dolore e miglioramento della funzionalità della mano a 1 mese, con effetto mantenuto a 6 mesi.

[9] Papalia R *et al. Rheumatol Ther.* 2021;8(1):151-65. [10] Conforti M. *Gazz Med Ital.* 2020;179(12):665-74. [11] Tenti S *et al. BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):444. [12] Bartoloni E *et al. Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(1):166.

* Nel dettaglio, è stata valutata la combinazione di infiltrazioni di Sinovial HL seguite da terapia laser intra-articolare multifrequenza a basso impatto termico (laser needling), preceduta o meno da agoaspirazione percutanea (US-PICT), nel trattamento di tendinopatie calcifiche della spalla.

Risultati 9/10



Complesso ibrido di HA ad alto PM e condroitina sodica non solfata (HA-SC, Sinogel)

- ▶ Nella formulazione HA-SC (Sinogel) l'espedito tecnologico impiegato per modulare la viscosità della componente ad alto PM di HA è la condroitina sodica non solfata o biofermentativa (SC).
- ▶ La SC è un polimero endogeno costituito da residui alternati di N-acetilgalattosamina e acido glucuronico e rappresenta il precursore del GAG condroitin solfato (CS), derivato dall'azione di specifiche solfo-transferasi.
- ▶ La SC della formulazione Sinogel è ottenuta attraverso un processo brevettato di biofermentazione e **consente di modulare la viscosità della componente ad alto PM di HA**, preservando le caratteristiche viscoelastiche della formulazione e riproducendo il comportamento reologico del liquido sinoviale sano.
- ▶ Grazie all'impiego di SC, **viene raggiunta una concentrazione ulteriormente elevata di HA senza incremento significativo della viscosità**, rimanendo nell'intervallo terapeutico degli elevati PM di HA di grado farmaceutico.

Risultati 10/10



- ▶ La combinazione dei due componenti sembra possedere un **effetto sinergico**: *in vitro* il complesso ibrido HA-SC ha fatto registrare **risposte** significativamente **superiori** rispetto ai singoli componenti **nel ridurre e/o down-regolare i mediatori flogistici** nei sinoviociti e condrociti umani, oltre a **ripristinare un ambiente extracellulare più simile a quello fisiologico**.
- ▶ Ad oggi, l'unica esperienza clinica disponibile su HA-SC (**Sinogel**) è uno studio pilota prospettico multicentrico open-label condotto su 48 pazienti affetti da **OA sintomatica dell'anca** e dolorosità di grado moderato-severo, nei quali la singola iniezione i.a. della nuova formulazione ibrida combinata da 3 ml aveva prodotto **miglioramenti rapidi e clinicamente significativi del dolore e della funzionalità**, risultando **ben tollerata** (rif [9] **Tabella 3**).

Discussione e conclusioni



- ▶ **Identificare i gruppi di pazienti più responsivi alla terapia viscosuppletiva** è un obiettivo a cui la ricerca dovrebbe tendere, al pari della **necessità di sviluppare nuovi dispositivi in grado di ampliare le indicazioni della viscosupplementazione.**
- ▶ Le nuove formulazioni ibride Sinovial HL e Sinogel sviluppate da IBSA rappresentano un **progresso tecnologico e possono migliorare la risposta clinica dei pazienti osteoartrosici alla viscosupplementazione, con benefici clinici sia sulla funzione sia sul dolore che perdurano nel tempo e che consentono di ridurre il ricorso ai FANS e agli analgesici, come documentato dalla letteratura disponibile.**
- ▶ I benefici clinici descritti nelle pubblicazioni esaminate sono stati raggiunti con il **minor numero di iniezioni i.a.**, con conseguente **miglioramento della compliance dei pazienti e un potenziale vantaggio economico.**

