

Deep In



OSTEOARTICOLARE



Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis. The contribution of EUROVISCO group

La viscosupplementazione per il trattamento dell'osteoartrosi. Il contributo del gruppo EUROVISCO

Gli autori

Thierry Conrozier, Raghu Raman, Xavier Chevalier, Yves Henrotin, Jordi Monfort, Demirhan Diraçoglù, Hervé Bard, Dominique Baron, Jörg Jerosch, Pascal Richette, Alberto Migliore

Publicato in *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021 May 28.

Introduzione 1/2



- ▶ La viscosupplementazione (VS) con acido ialuronico (HA) è una **strategia terapeutica raccomandata da diverse società scientifiche** nei pazienti affetti da osteoartrosi (OA) sintomatica del ginocchio.
- ▶ Le raccomandazioni e le Linee guida disponibili per orientare i clinici alla gestione ottimale dei pazienti sono fondamentalmente supportate dai **dati provenienti dalle revisioni sistematiche di letteratura e dalle meta-analisi che considerano la VS un trattamento efficace e affidabile.**
- ▶ **La VS con HA consente di raggiungere un effetto analgesico sul dolore da gonartrosi più prolungato nel tempo (fino a 6 mesi)** rispetto a quello osservato nel breve termine con i corticosteroidi (CS) per uso i.a. (fino a 1 mese), mantenendo un buon profilo di sicurezza.
- ▶ Nonostante l'impiego clinico diffuso, durato oltre un quarto di secolo, **permangono opinioni contrastanti su quali siano le migliori indicazioni cliniche dell'HA intrarticolare (IA-HA)**, sui pazienti eleggibili al trattamento, sul regime posologico ottimale e sulle modalità di trattamento più adeguate.
- ▶ La disomogeneità delle Linee guida internazionali ha spinto il gruppo multi-disciplinare e multi-professionale di Esperti di osteoartrosi e di terapia infiltrativa **EUROVISCO** (*EUROpean VIScosupplementation COnsensus group*) a partecipare a una task force sulla VS, discutendo **24 affermazioni relative ai benefici clinici, alla sicurezza e alle tecniche di VS con HA** nel trattamento della OA del ginocchio, dell'anca e di altre articolazioni, giungendo nel 2015 alla prima edizione di un documento di consenso [1].

[1] Henrotin Y, Raman R, Richette P *et al.* Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 45: 140-9.

Introduzione 2/2



- ▶ Nel 2018 la stessa task force propose due algoritmi decisionali per il ritrattamento dei pazienti affetti da OA al ginocchio [2].
- ▶ Infine, nel 2020 sono state pubblicate dagli Esperti EUROVISCO una serie di raccomandazioni focalizzate sulla progettazione e conduzione di studi clinici volti a indagare la capacità dell'HA i.a. di modificare il decorso della patologia osteoartrosica (effetto *disease modifying*) nel ginocchio [3] e sulle diverse modalità disponibili per rendere ottimale la risposta clinica alla VS [4].

[2] Raman R, Henrotin Y, Chevalier X *et al.* *Decision algorithms for the retreatment with viscosupplementation in patients suffering from knee osteoarthritis: recommendations from the EUROpean VIScosupplementation CONsensus Group (EUROVISCO)*. *Cartilage* 2018; 9: 263-75.

[3] Henrotin Y, Chevalier X, Raman R *et al.* *EUROVISCO guidelines for the design and conduct of clinical trials assessing the diseasemodifying effect of knee viscosupplementation*. *Cartilage* 2020, 11: 60-70.

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

Obiettivo e metodi



► Scopo del presente articolo è quello di riepilogare le principali conclusioni delle pubblicazioni EUROVISCO in tema di VS, analizzando il contributo offerto dal gruppo di Esperti nei paragrafi seguenti:

- 1. Dichiarazione di consenso sulla VS con HA per la gestione dell'OA.**
- 2. Algoritmi decisionali per il ritrattamento dei pazienti affetti da OA al ginocchio.**
- 3. Linee guida EUROVISCO per il disegno e la conduzione di studi clinici per la valutazione dell'effetto *disease modifying* della VS nel ginocchio.**
- 4. Raccomandazioni EUROVISCO per ottimizzare i risultati clinici della VS nella OA.**

Risultati 1/9



Dichiarazione di consenso sulla VS con HA per la gestione dell'OA

- ▶ Il livello di evidenza e la forza delle 24 affermazioni discusse dagli Esperti nel corso delle sessioni si basavano sul **grado di accordo raggiunto su ciascun argomento in tema di VS con HA**, come previsto dal metodo Delphi, partendo da un'accurata revisione della letteratura.
- ▶ Come riepilogato in **Tabella 1**, l'impiego clinico della VS con HA ha raccolto un consenso più che favorevole in 16 affermazioni, 9 delle quali hanno incontrato il favore unanime degli 11 Esperti.
- ▶ Dalle affermazioni che hanno raccolto un consenso, emerge che **la VS è considerata un trattamento:**
 1. **efficace** per la gestione dell'OA al **ginocchio da lieve a moderata;**
 2. **ben tollerato** nell'OA del **ginocchio e delle altre articolazioni;**
 3. **non alternativo alla chirurgia** in caso di **OA avanzata dell'anca;**
 4. **da prendere in considerazione in tutti i pazienti sintomatici**, compresi coloro che rispondono adeguatamente agli analgesici o ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) in caso di preferenza della terapia infiltrativa rispetto all'uso sistemico degli antidolorifici;
 5. il cui **regime posologico necessita di essere supportato dai risultati** provenienti da **trial clinici controllati e ben eseguiti.**

Risultati 2/9



Tabella 1. Affermazioni sulla viscosupplementazione che hanno ottenuto l'unanimità o un livello forte di consenso. *Abbreviazioni e acronimi: VS: viscosupplementazione; OA: osteoartrite; FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei.*

Affermazioni sulla viscosupplementazione	Livello di consenso
La VS è un trattamento efficace per l'OA del ginocchio da lieve a moderata	Unanime
La VS non è un trattamento alternativo alla chirurgia nell'OA avanzata dell'anca	Unanime
La VS è un trattamento ben tollerato nell'OA del ginocchio e di altre articolazioni	Unanime
Dato il buon profilo di sicurezza, la VS non andrebbe limitata solo ai pazienti che non hanno risposto adeguatamente agli analgesici e ai FANS	Unanime
La viscosupplementazione è un'indicazione "positiva" piuttosto che un'indicazione in "mancanza di qualcosa di meglio"	Unanime
Il regime posologico deve essere supportato da una medicina basata sull'evidenza	Unanime
Il cross-linking è una tecnica comprovata per prolungare il tempo di permanenza intraarticolare dell'acido ialuronico	Unanime
L'approccio migliore per iniettare accuratamente il viscosupplemento nell'articolazione del ginocchio è quello laterale a livello medio-rotuleo	Unanime
Quando la VS viene eseguita sotto guida fluoroscopica, la quantità di contrasto radiopaco da impiegare deve essere la più bassa possibile per evitare la diluizione del preparato	Unanime
La VS può anche essere utile nelle fasi avanzate dell'OA del ginocchio	Forte
La VS, quando eseguita nelle fasi iniziali dell'OA, può avere un effetto condroprotettivo	Forte
La formazione del medico influenza il successo del trattamento della VS	Forte
Poiché i prodotti per viscosupplementazione differiscono ampiamente l'uno dall'altro, i risultati degli studi clinici con un particolare dispositivo viscosuppletivo non possono essere estesi ad altri	Forte
Un regime di iniezione singola deve essere eseguito con prodotti appositamente sviluppati per tale schema posologico, qualunque sia l'articolazione	Forte
I fattori predittivi di risposta alla VS sono scarsamente conosciuti e rimangono da studiare	Forte
La VS è un trattamento economico per l'OA del ginocchio	Forte

Fonte: Henrotin Y, Raman R, Richette P *et al.* *Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis.* Semin Arthritis Rheum 2015 Apr 30.

Risultati 3/9



- ▶ Tra gli Esperti è stato raggiunto un **forte livello di consenso sull'utilità terapeutica della VS nelle fasi avanzate dell'OA del ginocchio e sulla possibilità dell'HA di esercitare un effetto condroprotettivo quando somministrato in fase iniziale.**
- ▶ Come sottolineato dagli Esperti, a causa dell'ampia variabilità delle formulazioni per VS disponibili, **la singola iniezione i.a. deve essere praticata esclusivamente con i prodotti appositamente sviluppati** per tale impiego posologico, indipendentemente dall'articolazione interessata, **evitando l'estrapolazione dei dati clinici** ottenuti con una determinata preparazione.
- ▶ Non è stato, invece, raggiunto un consenso per quanto riguarda:
 1. il beneficio clinico della VS nei casi di OA della spalla e della TemporoMandibular Joint (TMJ);
 2. l'uso obbligatorio di una guida per immagini in caso di VS eseguita su articolazioni diverse dal ginocchio;
 3. la combinazione di HA e CS nel corso della stessa seduta;
 4. la scarsa tollerabilità dei preparati di derivazione animale rispetto a quelli di origine biofermentativa.

Risultati 4/9



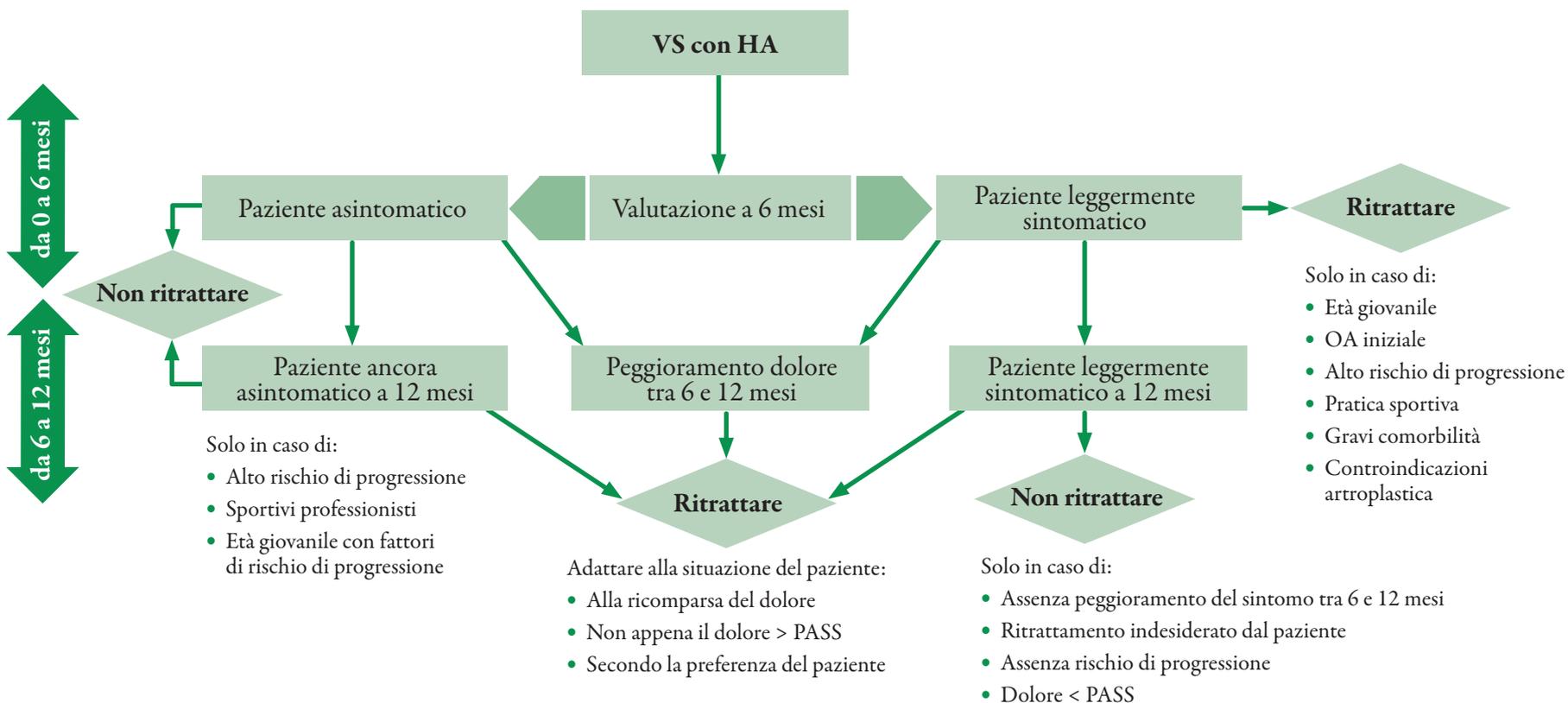
Algoritmi decisionali per il ritrattamento dei pazienti affetti da OA al ginocchio

- ▶ Come pubblicato nelle revisioni sistematiche di letteratura, **le iniezioni ripetute di IA-HA presentano un rapporto beneficio/rischio favorevole**; tuttavia, non sono stati finora stati pubblicati i criteri da prendere in considerazione per la ripetizione del trattamento.
- ▶ Con un forte livello di consenso, **si raccomanda il ritrattamento dopo una nuova riacutizzazione del dolore, adeguando la frequenza della VS alla situazione individuale dei pazienti** ed evitando il ritrattamento sistematico dei pazienti asintomatici o minimamente sintomatici (**Figura 1**).
- ▶ **I pazienti giovani, quelli affetti da OA in fase iniziale, la presenza di fattori di alto rischio di una rapida progressione della patologia e gli sportivi professionisti sono stati identificati come situazioni cliniche che possono potenzialmente giustificare il ritrattamento anticipato, anche in assenza di sintomi.**
- ▶ In aggiunta, sono state prese in considerazione come elementi a favore di un ritrattamento precoce **le controindicazioni a determinati farmaci o a interventi chirurgici conseguenti a gravi comorbidità.**

Risultati 5/9



Figura 1. Algoritmo decisionale per il ritrattamento di pazienti che hanno beneficiato di una viscosupplementazione precedente.
Abbreviazioni e acronimi: VS: viscosupplementazione; HA: acido ialuronico; OA: osteoartrite; PASS: stato del sintomo accettabile per il paziente.



Fonte: Raman R, Henrotin Y, Chevalier X et al. Decision algorithms for the retreatment with viscosupplementation in patients suffering from knee osteoarthritis: recommendations from the EUROpean VIScosupplementation CONsensus Group (EUROVISCO). Cartilage 2018; 9: 263-75.

Risultati 6/9



- ▶ Tra le **possibili cause di fallimento della VS**, hanno ottenuto un pieno consenso fra gli Esperti le seguenti motivazioni:
 1. **errata diagnosi clinica** sulla fonte del dolore (ad esempio, osteonecrosi asettica, lesione meniscali, tendinopatia, micro-fratture ossee subcondrali, condrocalcinosi);
 2. **protocollo inappropriato o iniezione imprecisa;**
 3. **obesità;**
 4. **OA in fase molto avanzata** (IV grado Kellgren-Lawrence).
- ▶ Per migliorare l'accuratezza della tecnica di iniezione i.a. nel ginocchio, gli Esperti sono concordi **sull'approccio laterale medio-rotuleo**, da preferire a quello anteriore, e sul ricorso alla **guida fluoroscopica o ecografica** per eseguire l'iniezione i.a. nei casi difficili come i **pazienti obesi**.
- ▶ Nell'eventualità di una reazione avversa locale non grave emersa in una precedente seduta di VS, gli Esperti consigliano di ricorrere a una preparazione alternativa di HA (ad esempio, di origine batterica anziché animale) e/o di modificare il protocollo di iniezione.

Risultati 7/9



Linee guida EUROVISCO per il disegno e la conduzione di studi clinici per la valutazione dell'effetto disease modifying della VS nel ginocchio

- ▶ Gli Esperti hanno formulato 30 raccomandazioni per definire i criteri degli studi volti a valutare le proprietà *disease modifying* della VS con HA sulla gonartrosi. Di seguito sono richiamate quelle che hanno raggiunto l'unanimità o un forte grado di consenso.
 - I. Per assicurare il requisito della **doppia cecità richiesta ai trial clinici randomizzati**, è necessario che il **medico valutatore sia diverso da quello che esegue l'iniezione**, che potrebbe facilmente identificare una soluzione salina da una preparazione di HA per la diversa viscosità.
 - II. Si raccomanda di identificare come *outcome* primario di efficacia le **modificazioni dell'aspetto radiologico della cartilagine** emerse all'esame di Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) o la **progressione radiografica del restringimento dello spazio articolare** registrata attraverso radiografie RX standard.
 - III. L'intervallo temporale raccomandato tra due radiografie RX consecutive è di **un anno**.
 - IV. Le proiezioni raccomandate per eseguire una radiografia RX standard del ginocchio sono quella postero-anteriore in posizione eretta, la Lyon-Schuss o semi-flessa, quella laterale e la *skyline* della rotula.
 - V. Si raccomanda una procedura standardizzata per eseguire una radiografia RX (posizionamento del paziente, distanziamento dal raggio incidente), valutata centralmente da un unico osservatore.
 - VI. Ultrasonografia, tomografia computerizzata (TC) e artrografia TC non sono raccomandate come tecniche strumentali per la diagnosi di OA e per valutarne la progressione nel tempo.
 - VII. **La sola riduzione dei biomarcatori solubili della degradazione cartilaginea non è sufficiente per dimostrare l'effetto condroprotettivo se non integrato agli esami di diagnostica per immagini.**

Risultati 8/9



Raccomandazioni EUROVISCO per ottimizzare i risultati clinici della VS nella OA

- ▶ Tra gli Esperti è emerso un ampio consenso nel ricorrere alla VS nei pazienti con **OA del ginocchio e dell'anca da lieve a moderata, normopeso o in sovrappeso moderato**, in caso di **dolore non adeguatamente controllato dai trattamenti di prima linea e di controindicazioni** agli antidolorifici o in **coloro che non desiderano assumere tali terapie**.
- ▶ Come sottolineato dal gruppo di lavoro, **la decisione del paziente rimane l'elemento chiave nel processo decisionale della terapia da intraprendere**; ad esempio, nei casi di OA molto severa per i quali si prevede il ricorso alla chirurgia, si può eseguire la VS se il paziente la richiede per il rinvio dell'artroplastica, a condizione che sia bene informato del rapporto rischio/beneficio.
- ▶ L'**obesità**, un **grave interessamento articolare anatomico**, un **esteso versamento di liquido sinoviale**, la **severità dell'OA** dell'articolazione femoro-rotulea, una **grave instabilità articolare** e un **severo disallineamento** sono considerati come i **principali fattori predittivi di fallimento della VS**. Di conseguenza, **una buona indicazione**, basata sia su un'analisi accurata di segni e sintomi sia sull'anamnesi clinica, e un **accurato esame clinico possono migliorare le probabilità di successo della VS**.
- ▶ In analogia, **la precisione della tecnica di iniezione e/o il ricorso a una guida per immagini** (sempre **raccomandata nel caso di VS dell'anca**) **possono aumentare la probabilità di successo** della terapia infiltrativa.
- ▶ Infine, l'approccio migliore per iniettare con precisione l'HA nell'articolazione del ginocchio è quello **laterale a livello medio-rotuleo (Tabella 2)**.

Risultati 9/9



Tabella 2. Questioni, raccomandazioni e appropriatezza sulla viscosupplementazione che hanno ottenuto un livello unanime di consenso. *Abbreviazioni e acronimi: VS: viscosupplementazione; OA: osteoartrosi; KL: Kellgren-Lawrence; JSN: restringimento spazio articolare; FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei; HA: acido ialuronico; BMI: indice di massa corporea.*

Questioni	Una buona indicazione, basata sia su un'analisi accurata di segni e sintomi sia sull'anamnesi clinica, e un attento esame clinico possono migliorare le probabilità di successo della VS
	Una buona indicazione basata su un'analisi precisa delle caratteristiche radiologiche può migliorare le probabilità di successo della VS
	Una buona tecnica di iniezione e/o l'uso di una guida per immagini possono aumentare le probabilità di successo della VS
	La severità radiologica (IV grado KL rispetto a I-III) può influenzare la risposta alla VS nel ginocchio
	La severità radiologica (IV grado KL rispetto a I-III) può influenzare la risposta alla VS nell'anca
Raccomandazioni	Si raccomanda di eseguire la VS del ginocchio attraverso la via femoro-rotulea laterale
	Si raccomanda di eseguire la VS dell'anca sotto guida fluoroscopica o ecografica
	Si raccomanda di eseguire la VS della caviglia sotto guida fluoroscopica o ecografica
Appropriatezza della VS in situazioni di pratica quotidiana	Pazienti con OA sintomatica del ginocchio da lieve a moderata (grado JSN 0-2, KL I-III), di peso normale o in moderato sovrappeso (BMI <30), senza adeguato giovamento da interventi non farmacologici e analgesici/FANS
	Pazienti con OA sintomatica del ginocchio da lieve a moderata (grado JSN 0-2, KL I-III), di peso normale o in moderato sovrappeso (BMI <30), con controindicazione agli analgesici/FANS

Fonte: Meiyappan KP, Cote MP, Bozic KJ et al. *Adherence to the American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guidelines for nonoperative management of knee osteoarthritis.* J Arthroplasty 2020; 35: 347-52.

Discussione e conclusioni



- ▶ Grazie a un'analisi esaustiva della letteratura e all'esperienza clinica in tema di VS, gli Esperti EUROVISCO offrono un'ampia gamma di raccomandazioni intese ad aiutare i professionisti, in particolare in alcuni casi in cui le specifiche caratteristiche dei pazienti rendono difficoltosa la scelta terapeutica.
- ▶ Vi è quasi assoluto consenso sul **beneficio clinico della VS nel trattamento dell'OA lieve-moderata del ginocchio**; tale procedura, tuttavia, **non può essere considerata un'alternativa alla chirurgia nei casi di OA severa, anche se può essere utile nella gestione dei sintomi nei pazienti che non possono sottoporsi all'artroplastica.**
- ▶ A causa dell'ampia variabilità delle caratteristiche delle formulazioni di HA disponibili per la VS, **la scelta del preparato e il regime terapeutico devono essere supportati dai trial clinici.**
- ▶ Gli Esperti raccomandano **il ritrattamento annuale sistematico dei pazienti se ad alto rischio di progressione della patologia, anche in caso di assenza di sintomi**, valutando negli altri casi il ritrattamento quando il dolore raggiunge la soglia di accettabilità del paziente (PASS).
- ▶ Infine, come precisato dagli Esperti, **il tasso di successo della VS può essere migliorato da una buona indicazione clinica basata su un'anamnesi accurata e su una tecnica di iniezione precisa, eventualmente condotta sotto guida fluoroscopica o ecografica.**

