



Silvia Ceniti¹ (foto)
Erminia Gilda Morrone²

¹ UOC Terapia del Dolore, Hub Regionale, AO Cosenza; ² Biologa Associazione Centro Studi Terapia del Dolore, Cosenza

Acido ialuronico ibrido: andamento del *pain relief* nel trattamento dell'osteoartrosi del ginocchio e dell'anca

*Hybrid hyaluronic acid: time course of pain relief
in the treatment of knee and hip osteoarthritis*

Il dolore è il sintomo dominante nell'osteoartrosi (OA), ma gli attuali trattamenti farmacologici a disposizione non ne offrono un adeguato sollievo ¹.

Nuovi target di ricerca hanno evidenziato come il dolore osteoarticolare ed il dolore osseo indotto da cancro condividano stati patologici comuni come: il rimodellamento osseo, l'angiogenesi e la crescita nervosa.

Proprio per questo i targets del dolore che si identificano per l'Osteoartrosi (OA) si possono traslare nel dolore da cancro e viceversa ².

La densa innervazione a livello del distretto osseo mette in stretto contatto la rete neuronale con esso.

Nei normali meccanismi omeostatici il rimodellamento osseo è bilanciato dal riassorbimento indotto dagli osteoclasti e dalla neofomazione determinata dagli osteoblasti ³. In condizioni patologiche questo equilibrio subisce una variazione con un netto riassorbimento indotto dagli osteoliti inducendo lesioni ossee ⁴. Si osserva, inoltre, come le fibre sensoriali mielinizzate e non mielinizzate vadano ad interagire con le fibre simpatiche (mentre normalmente non sono localizzate le une vicine le altre) determinando non solo un incremento della densità delle fibre e delle loro interazioni ma anche la formazione di strutture quali i "neuromi", responsabili di scariche ectopiche che determinano impulsi dolorosi. Il fenomeno è stato associato all'incrementato rilascio del *nerve growth factor* (NGF) che svolge un'azione di rimodellamento delle fibre nervosa periferiche ⁵⁻⁷.

Il NGF legandosi al proprio recettore neurotrofico tirosina chinasi di tipo 1 (TrkA) forma un complesso che può essere trasportato con andamento retrogrado dai terminali periferici al corpo cellulare situato nel ganglio della radice dorsale (DRG), dove può dare inizio alla sintesi di neurotrasmettitori, ai fattori di trascrizione (Attivazione del fattore di trascrizione 3-ATF-3), a molecole strutturali (neurofilamenti e canale-ancoraggio del sodio e molecola p11), all'espressione di recettori e di canali (recettore bradichinina, P2X3, TRPV1) ⁸⁻¹⁰.

Il NGF, inoltre, può sensibilizzare il TRPV1 mediante attivazione della PKC epsilon e conseguente fosforilazione dei residui S 502 e S 800 del TRPV1 (preposto alla trasduzione del segnale doloroso) ^{11 12}.

Recenti studi hanno confermato la presenza dei TRPV1 anche a livello dei fibroblasti sinoviali (FS) sia in pazienti con osteoartrosi sintomatica che in quelli con artrite reumatoide.

L'attivazione della proteina recettoriale induce il rilascio di neuropeptidi infiammatori come la sostanza P e il peptide correlato al gene della calcitonina CGRP, che evocano il locale extravaso delle proteine plasmatiche, vasodilatazione arteriolare ¹² e stimolazione di cellule che inducono infiammazione a livello delle articolazioni ^{13 14}.

È stato inoltre osservato il locale incremento del *nerve growth factor* (NGF) sia a livello del menisco che del tessuto sinoviale e dopo sensibilizzazione dei TRPV1 en-

Indirizzo per la corrispondenza:

Silvia Ceniti

Centro Hub Terapia del Dolore AO

Cosenza

87100 Cosenza

E-mail: terapia.dolore.centrostudics@yahoo.it

Tabella I. Caratteristiche dei pazienti arruolati.

	Gruppo A	Gruppo controllo
Pazienti	50	21
Età (±SD)	64 ± 9,72 (media DS)	63 ± 7,9 (media DS)
Sesso	57% femmine 43% maschi	58% femmine 42% maschi
Media BMI (±SD)	24,91 ± 3	25,01 ± 2,9

trambi sembrano svolgere in sinergia un importante ruolo nel dolore da osteoartrosi¹⁵⁻¹⁷.

L'osteoartrosi, che è la più comune patologia degenerativa muscolo-scheletrica, è caratterizzata dalla progressiva distruzione della cartilagine articolare, dal restringimento dello spazio articolare, dal rimodellamento dell'osso sub-condrale e dalla formazione di osteofiti marginali.

La patologia causando dolore articolare, rigidità, gonfiore, riduzione della viscosità ed elasticità del fluido sinoviale determina una netta riduzione nel movimento con un impatto negativo sulla qualità di vita del paziente. Diminuisce anche la concentrazione di Acido ialuronico preposto a lubrificare la cartilagine delle articolazioni e a minimizzare l'infiammazione. Recenti ricerche hanno evidenziato come l'acido ialuronico (HA)¹⁸ riesca a bloccare sia il NGF che i TRPV1 e di conseguenza ha la potenziale capacità di ridurre il dolore osteoartrosico¹⁹.

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare gli effetti del trattamento infiltrativo endoarticolare del Sinovial® HL 3,2%-32 mg (H-HA) + 32mg (L-HA)/2ml acido ialuronico sale sodico sul *pain relief* dei pazienti con osteoartrosi del ginocchio o dell'anca.

Materiali e metodi

Disegno dello studio

È stato condotto uno studio prospettico osservazionale in aperto monocentrico in cui abbiamo diviso i pazienti in due gruppi (gruppo A acido ialuronico e gruppo B controllo) dopo aver ricevuto il loro consenso informato.

Tutte le procedure sono state eseguite in conformità sia di una buona pratica clinica che secondo l'ultima versione della Dichiarazione di Helsinki.

Il Gruppo A (50 pazienti di cui 11 presentavano osteoartrosi all'anca e 39 con osteoartrosi al ginocchio) e il Gruppo B (21 pazienti gruppo controllo) furono reclutati dal Centro Hub di Terapia del Dolore di Cosenza.

I pazienti i quali facevano uso di farmaci anti-infiammatori (FANS) hanno continuato la terapia farmacologica per tutto il periodo di studi.

Tabella II. Criteri di inclusione dei pazienti arruolati.

OA del ginocchio(KOA) o dell'anca (HOA) con VAS (0-10) dolore al carico e/o a riposo > 3-4

KOA e HOA di grado 1-3 secondo classificazione radiologica di Kellgren and Lawrence (KL)

Età 50-70 anni

La loro età media era di 64 ± 9,72 anni, di cui il 57% femmine ed il 43% maschi), ed il loro BMI (*Body Mass Index*) era pari a 24,91 ± 3, come riportato in Tabella I.

I pazienti inclusi nello studio erano tutti affetti da osteoartrosi primaria del ginocchio e/o dell'anca in accordo ai criteri clinici e radiografici Kellgren-Laurence²⁰ (Tab. II). La durata dello studio è stata di tre mesi. Sono stati esclusi dallo studio:

- pazienti con artrite reumatoide o altre malattie reumatiche quale artrite infiammatoria (infettiva);
- pazienti che presentavano un quadro osteoartrosico diffuso (osteoartrosi al ginocchio o all'anca associata all'osteoartrosi alla mano e/o alla colonna vertebrale);
- pazienti con sepsi sistemica attiva e/o una condizione infiammatoria in atto e/o artrite settica nei 3 mesi precedenti, e/o malattie metaboliche che interessavano le articolazioni (gota, ecc.);
- pazienti che presentavano un quadro infettivo a livello del ginocchio o dell'anca o sulla pelle nel sito di iniezione;
- pazienti che avevano fatto uso nei tre mesi precedenti lo studio di corticosteroidi o di farmaci sistemici per l'artrosi ad azione lenta (glucosamine, ecc.);
- le pazienti in gravidanza;
- pazienti in cui sono state riscontrate reazioni allergiche dovute all'utilizzo di acido ialuronico.

Trattamento

Nel Gruppo A i pazienti ricevevano un trattamento ciclico di due infiltrazioni intrarticolari a distanza di 15 giorni (T0+T15). Nel Gruppo B i pazienti venivano trattati solo con FANS.

Dopo l'ultima infiltrazione i pazienti venivano monitorati per un'ulteriore settimana. I pazienti i quali facevano uso di farmaci anti-infiammatori (FANS) hanno continuato la terapia farmacologica per tutto il periodo di studi.

Outcomes

L'efficacia del trattamento è stata valutata misurando al basale, dopo 15 giorno e dopo un mese i seguenti *outcomes*:

- l'efficacia del HA su una patologia quale l'artrosi all'anca o al ginocchio mediante la *WOMAC Total Score* e la *WOMAC Pain Score* ²¹;
- la sicurezza d'uso, registrando la comparsa di eventuali eventi avversi;
- il consumo dei farmaci antinfiammatori steroidei (FANS);
- la durata dei miglioramenti ottenuti.

Analisi statistica

Nello studio la raccolta dei dati è stata eseguita riportando:

- per le variabili continue, parametri di tendenza centrale (media e mediana) e di dispersione (deviazione standard, min-max);
- per i confronti multipli si è fatto uso del test ANOVA ²¹. In particolare le variazioni di punteggio WOMAC sono state analizzate mediante l'uso del test ANOVA per misure ripetute e corrette per confronti multipli vs basale secondo il metodo di Bonferroni;
- il valore del livello di significatività (α) è stato uguale a 0,05.

Risultati

Tutti i pazienti con OA reclutati nello studio furono randomizzati in due gruppi: 50 pazienti furono assegnati al gruppo A, essi furono osservati longitudinalmente ed ad essi furono praticate 2 infiltrazioni a distanza di 15 giorni. Dopo l'ultima applicazione infiltrativa i pazienti furono monitorati per un lasso di tempo pari a una settimana. Infine 21 pazienti, sempre con osteoartrosi, sono stati arruolati nel gruppo di controllo, evitando differenze statistiche significative per età, sesso ed indice di massa corporea tra i due gruppi.

Outcomes algofunzionali

L'endpoint primario fu quello di valutare l'efficacia della terapia mediante la variazione sia della *Total WOMAC* (*Western Ontario and MC Master University*) *osteoarthritis index* in tutte e tre le sue componenti rispetto al basale che della *Pain WOMAC* cioè la WOMAC che tiene conto della componente algologica sempre rispetto al basale a T0 (1° infiltrazione), T15_{giorni} (2° infiltrazione) e T30_{giorni}.

L'indice WOMAC è una metodologia standardizzata e concepita per valutare anche la componente dolore in patologie osteoarticolari utilizzata di routin nei trials clinici per valutare gli effetti dei farmaci.

La *WOMAC c index* (*Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index*) è costituito da 24 quesiti attinenti a tre componenti principali dello stato di salute: dolore, rigidità articolare e funzione fisica.

In particolare l'indice WOMAC è suddiviso in 5 questionari correlati al "dolore", due alla "rigidità" articolare e 17 alla "funzione fisica".

Nel presente studio sono stati registrati i cambiamenti nel punteggio prima e dopo la terapia infiltrativa.

Il trattamento è risultato efficace perché ha ridotto il punteggio totale finale *WOMAC Total Score* da un valore basale pari a $87,1 \pm 7,6$ (mean \pm SD) fino a raggiungere un valore pari a $37,5 \pm 4,3$ dopo due infiltrazioni a distanza di 15 giorni (riduzione in modo statisticamente significativo a 30 days $p < 0,001$) (Fig. 1.).

Anche la *WOMAC Pain subscore* (cioè la sezione del questionario che indaga l'intensità del sintomo dolore avvertito dal paziente) diminuisce significativamente a 30 giorni durante il periodo di osservazione da $10,8 \pm 0,7$ vs $15,7 \pm 2,3$ at baseline $p < 0,001$ (Fig. 2).

La terapia intra-articolare con acido ialuronico presenta un trend positivo paragonando la *WOMAC Total Score* del gruppo HA rispetto al gruppo di controllo (Fig. 3).

Analogo andamento si può osservare per la *WOMAC Pain Score* tra i due gruppi esaminati nella Figura 4.

L'uso di antidolorifici e FANS è andato progressivamente diminuendo nel gruppo in trattamento con HA intrarticolare ad un mese infatti si è registrato un decremento del 40% (Fig. 5).

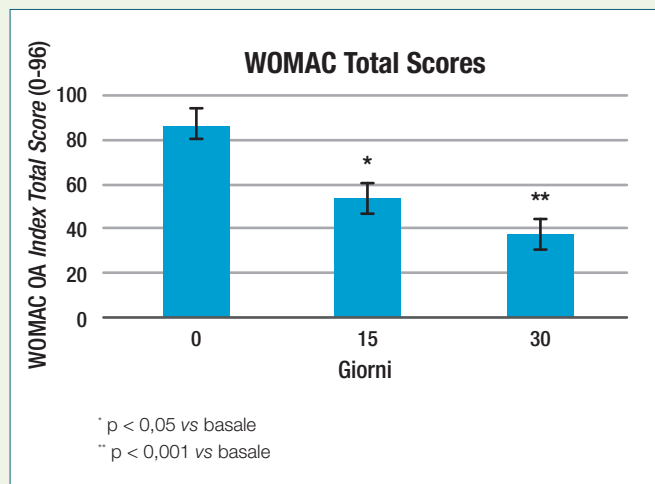


Figura 1. Riduzione significativa del *WOMAC Total Score* a 30 giorni.

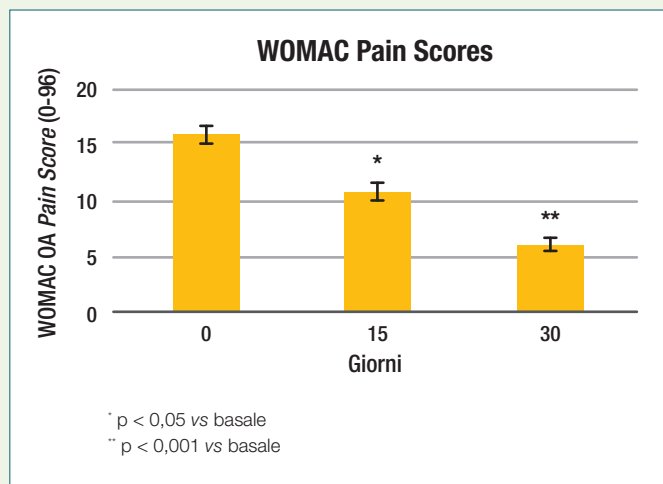


Figura 2. Significativa riduzione del *WOMAC Pain Score* a 30 giorni.

Sicurezza d'uso

Nel corso dello studio le infiltrazioni in generale sono state ben tollerate con la presenza di pochi eventi avversi quali il dolore e il bruciore a livello del distretto di iniezione (4,3%). Non si sono verificati effusioni né a livello delle articolazioni o complicazioni emorragiche a livello del sito di iniezione, né eventi avversi a livello sistemico. È interessante notare come il gruppo di controllo ha presentato un maggior numero di eventi avversi nel distretto gastrointestinale (22%) verosimilmente per un maggior uso di FANS (Fig. 6).

Discussione

Nella patologie degenerative muscolo scheletriche quali l'osteoartrosi una complessa rete di segnali determina il perdurare del dolore nocicettivo. Basti pensare ad alcuni mediatori del dolore quali il NGF, il TRPV1, la sostanza P, le prostaglandine E2, il TNFR- α , la bradykinin, il GDNF ed i TRPV1. Recenti studi hanno dimostrato l'espressione dei TRPV1 a livello dei fibroblasti sinoviali (SF) in pazienti con osteoartrite sintomatica (OA) ed/o artrite reumatoide (RA). L'attivazione dei TRPV1 induce il rilascio di neuropeptidi infiammatori come per esempio la sostanza P e il CGRP, che determinano un locale extravaso di proteine plasmatiche, vasodilatazione arteriolare¹² nonché stimolano le cellule infiammatorie a livello delle articolazioni¹³. Recenti studi hanno confermato un locale incremento anche del *nerve growth factor* (NGF) sia a livello del menisco che a livello del tessuto sinoviale ed in sinergia con i TRPV1 potrebbero contribuire entrambi allo sviluppo dell'osteoartrosi. Recenti studi suggeriscono che il NGF e i TRPV1 potrebbero giocare un importante ruolo nell'insorgenza e mantenimento del dolore nell'osteoartrosi però l'acido ialuronico pare bloccare l'azione sia del NGF che dei TRPV1 riducendo il fattore dolore. Si può osservare come diminuendo la concentrazione dei FANS si può usufruire delle loro benefiche proprietà avviando ai loro effetti collaterali soprattutto gastrolesive.

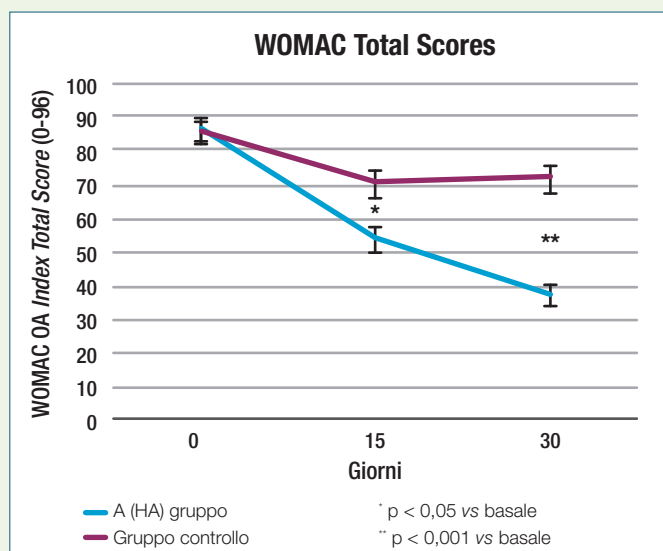


Figura 3. Trend positivo del *WOMAC Total Score* comparando il gruppo HA al gruppo controllo.

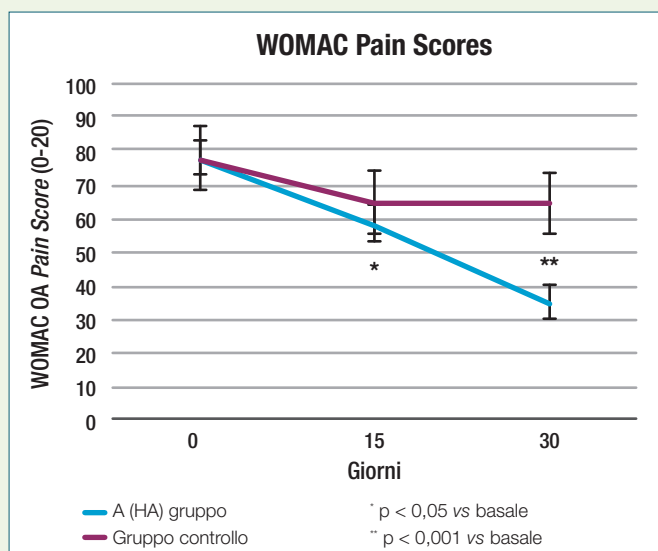


Figura 4. Trend positivo del *WOMAC Pain Score* comparando il gruppo HA con il gruppo controllo.

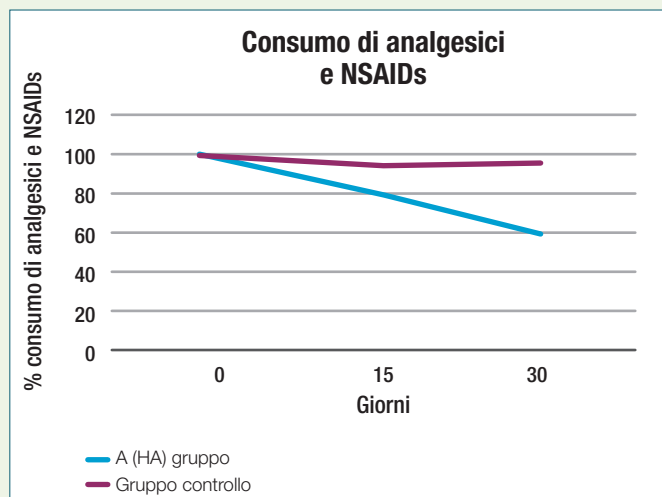


Figura 5. L'uso di analgesici e di FANS (farmaci analgesici non steroidei) diminuiscono del 40% nel gruppo trattato con acido ialuronico.

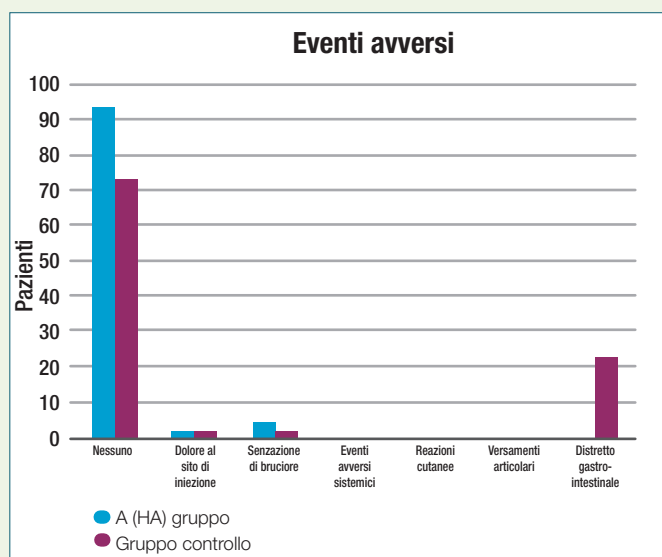


Figura 6. Eventi avversi sviluppati dopo infiltrazione con acido ialuronico e nel gruppo controllo.

Nel presente studio abbiamo valutato l'efficacia sul dolore, la tollerabilità e la sicurezza dell'acido ialuronico. Le infiltrazioni intrarticolari di (HA) Sinovial® HL 3,2%-32 mg (H-HA) 2 ml hanno presentato un impatto positivo sul dolore e sono state ben tollerate nei pazienti che presentavano patologie degenerative muscolo-scheletriche quali l'osteoartrosi del ginocchio e dell'anca riportando una percentuale molto bassa di effetti collaterali. In tutti i pazienti dalla WOMAC Total score si evince un miglioramento nella funzionalità articolare e nella deambulazione,

dalla WOMAC Pain Score si osserva una significativa riduzione del dolore articolare rispetto al basale. Il miglioramento del sintomo dolore appare clinicamente rilevante dopo la seconda infiltrazione a 30 giorni. Alla luce degli interessanti risultati emersi si ha la necessità di iniziare un nuovo trattamento per via infiltrativa in tempi più lunghi rispetto a quelli trattati.

Conclusioni

In conclusione le evidenze ottenute in questo studio sottolineano come le infiltrazioni di Acido ialuronico nella formulazione (HA) Sinovial® HL 3,2%-32 mg (H-HA) 2 ml abbiano un trend terapeutico positivo, come si evince dalla WOMAC Total Score e dal WOMAC Pain Subscore soprattutto dopo quindici giorni dall'ultima infiltrazione e siano efficaci e ben tollerate nei pazienti con osteoartrosi al ginocchio o all'anca.

Si osserva una diminuzione dell'intensità del sintomo dolore con soddisfazione del paziente verso il trattamento ed una riduzione dell'utilizzo dei farmaci antidolorifici (e dei loro effetti collaterali) potendo usufruire dei loro benefici in associazione con l'acido ialuronico.

Si ritiene pertanto opportuno monitorare l'osservazione dopo tre, sei e dodici mesi dall'ultima infiltrazione per esaminare fino a quando si protaggono i benefici effetti del trattamento.

Bibliografia

- 1 Kelly S, Chapman RJ, Woodhams S, et al. *Increased function of pronociceptive TRPV1 at the level of the joint in a rat model of osteoarthritis pain.* Ann Rheum Dis 2015;74:252-9.
- 2 Falk S, Bannister K, Dickenson AH. *Cancer pain physiology.* Br J Pain 2014;8:154-6.
- 3 Blair HC. *How the osteoclast degrades bone.* Bioessays 1998;20:837-46.
- 4 Halvorson KG, Sevcik MA, Ghilardi JR, et al. *Similarities and differences in tumor growth, skeletal remodeling and pain in an osteolytic and osteoblastic model of bone cancer.* Clin J Pain 2006;22:587-600.
- 5 Mantyh WG, Jimenez-Andrade JM, Stake JI, et al. *Blockade of nerve sprouting and neuroma formation markedly attenuates the development of late stage cancer pain.* Neuroscience 2010;171:588-98.
- 6 Janig W, Baron R. *Complex regional pain syndrome: mystery explained?* Lancet Neurol 2003;2:687-97.
- 7 Jimenez-Andrade JM, Ghilardi JR, Castaneda-Corral G, et al. *Preventive or late administration of anti-NGF therapy attenuates tumor-induced nerve sprouting, neuroma formation, and cancer pain.* Pain 2011;152:2564-74.
- 8 Zhang X, Huang J, McNaughton PA. *NGF rapidly increases*

- membrane expression of TRPV1 heat-gated ion channels.* EMBO J 2005;24:4211-23.
- ⁹ Pezet S, McMahon SB. *Neurotrophins: mediators and modulators of pain.* Annu Rev Neurosci 2006;29:507-38.
- ¹⁰ Gould HJ 3rd, Gould TN, England JD, et al. *A possible role for nerve growth factor in the augmentation of sodium channels in models of chronic pain.* Brain Res 2000;854:19-29.
- ¹¹ Ji RR, Samad TA, Jin SX, et al. *p38 MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia.* Neuron 2002;36:57-68.
- ¹² Keeble J, Russell F, Curtis B, et al. *Involvement of transient receptor potential vanilloid 1 in the vascular and hyperalgesic components of joint inflammation.* Arthritis Rheum 2005;52:3248-56.
- ¹³ Levite M, Chowdhury Y. *Nerve-driven immunity: neuropeptides regulate cytokine secretion of T cells and intestinal epithelial cells in a direct, powerful and contextual manner.* Ann Oncol 2001;12(Suppl 2):S19-25.
- ¹⁴ Szabó Á, Helyes Z, Sándor K, et al. *Role of transient receptor potential vanilloid 1 receptors in adjuvant-induced chronic arthritis: in vivo study using gene-deficient mice.* JPET 2005;314:111-9.
- ¹⁵ Ogura T, Suzuki M, Sakuma Y, et al. *Differences in levels of inflammatory mediators in meniscal and synovial tissue of patients with meniscal lesions.* J Exp Orthop 2016;3:7.
- ¹⁶ Berenbaum F. *Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!).* Osteoarthritis Cartilage 2013;21:16-21.
- ¹⁷ Kelly S. *TRPV1 antagonists in the treatment of osteoarthritis pain.* Int J Clin Rheumatol 2015;10:161-75.
- ¹⁸ Caires R, Luis E, Taberner FJ, et al. *Hyaluronan modulates TRPV1 channel opening, reducing peripheral nociceptor activity and pain.* Nature Communications 6, Article number: 8095 doi:10.1038/ncomms9095.
- ¹⁹ Caires R, Luis E, Taberner FJ et al. *Hyaluronan modulates TRPV1 channel opening, reducing peripheral nociceptor activity and pain.* Nat Commun 2015;6:8095.
- ²⁰ Kellgren JH, Lawrence JS. *Radiological assessment of osteo-arthrosis.* Ann Rheum Dis 1957;16:494-502.
- ²¹ American College of Rheumatology. *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) - general description.* ACR. Retrieved 6 June 2012.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.