

LAVORO ORIGINALE

Studio osservazionale sull'efficacia a 18 mesi di iniezioni intraarticolari di acido ialuronico (Hylan G-F 20) sotto guida ecografica nell'artrosi dell'anca*

18 month observational study on efficacy of intraarticular hyaluronic acid (Hylan G-F 20) injections under ultrasound guidance in hip osteoarthritis

Alberto Migliore¹, Sandro Tormenta², Umberto Massafra¹, Luis Severino Martin Martin³, Emilia Carloni¹, Cristiano Padalino¹, Andrea Alimonti¹, Mauro Granata⁴

¹U.O.S. di Reumatologia, Ospedale "S. Pietro-Fatebenefratelli", Centro Ricerche "S. Pietro" AFaR, Roma;

²Dipartimento di Radiologia Ospedale "S. Pietro-Fatebenefratelli" Roma;

³Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale "Regina Apostolorum", Albano Laziale, Roma;

⁴U.O. di Reumatologica A.C.O. "S. Filippo Neri", Roma

SUMMARY

Objective: To evaluate the efficacy and the tolerability of viscosupplementation (VS) with hyaluronic acid (Hylan G-F 20) in a cohort of 36 patients affected by hip osteoarthritis through a 18 months follow-up.

Methods: Viscosupplementation was performed with an anteriorsagittal approach, under ultrasound guidance. 36 patients were administered hyaluronic acid intraarticularly in the hip, with a unique injection of Hylan G-F20, which could be repeated after at least 3 months. Treatment efficacy was assessed by functional index WOMAC, pain evaluation on a visual analogue scale and NSAID consumption. All such parameters were recorded at the time of the first injection and then 3, 6, 9, 12 and 18 months later.

Results: Statistically significant reduction of all parameters was observed three months after the injection, and was still maintained at the timepoints 6, 9, 12 and 18 months. No local side effects have been observed, nor systemic complications.

Conclusions: Our data show that viscosupplementation is a promising approach for hip osteoarthritis, providing beneficial effects in a long-term follow up. Yet, the topic deserves further and wider studies, so to define the number of injections to administer and suggest a fit interval between subsequent injections.

Reumatismo, 2006; 58(1):39-49

INTRODUZIONE

L'artrosi (OA) è una malattia caratterizzata da una serie di modificazioni biochimiche, molecolari, biomeccaniche e morfologiche, a carico della matrice extracellulare e della componente cellulare, che inducono essenzialmente un dete-

rioramento della cartilagine e del sottostante osso subcondrale; tali fenomeni si riflettono, clinicamente, nel graduale sviluppo di dolore e nella riduzione della funzione articolare (1). La localizzazione coxofemorale dell'artrosi risulta particolarmente frequente, con un'incidenza media variabile a seconda delle casistiche da 88 a 47,3 casi per 100.000 abitanti (2, 3).

Il sollievo dal dolore è, tuttora, un obiettivo primario nel trattamento dei pazienti affetti da coxartrosi. Analgesici, FANS, COX-2 inibitori sono diffusamente utilizzati e considerati, pertanto, un trattamento standard nella gestione dell'OA a carico del ginocchio e dell'anca. Sfortunatamente, molti pazienti sviluppano seri effetti collaterali, anche fatali, indotti dai FANS (4-6), prevalente-

*Lavoro premiato al XLI Congresso SIR, Stresa 2004

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Alberto Migliore
Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli,
Via Cassia, 600
00189 Roma
Email: alberto.migliore@tin.it

mente costituiti da incidenti gastrointestinali, renali ed epatici; recenti dati testimoniano, a fronte di una migliore tollerabilità gastrointestinale, del possibile sviluppo di incidenti cardiovascolari legati all'utilizzo a lungo termine di COX-2 inibitori (7).

L'iniezione intraarticolare di prodotti a base di acido ialuronico (HA), anche nota come viscosupplementazione, (VS) (8) è utilizzata da molti anni nella pratica clinica per il trattamento del dolore da OA del ginocchio. Le linee guida per la gestione dell'artrosi del ginocchio e dell'anca, emanate dall'American College of Rheumatology (ACR), contemplano la terapia intraarticolare (a base di corticosteroidi e ialuronato sodico) come preziosa risorsa nell'armamentario terapeutico per la gestione dell'artrosi del ginocchio (9, 10). In particolare, l'uso di acido di acido ialuronico cross-linked (Hylan GF-20) si è dimostrato particolarmente efficace, in virtù delle sue proprietà di elevata viscoelasticità (11). Un ciclo di 3 iniezioni di Hylan GF-20 risulta efficace per alleviare i sintomi per oltre 12 mesi in pazienti con gonartrosi (12); in letteratura si rinvencono numerose pubblicazioni inerenti il dosaggio, la tollerabilità e l'efficacia a lungo termine dei prodotti dell'acido ialuronico nel trattamento dell'artrosi di ginocchio (9-15, 17-20). Al contrario, si riscontrano scarsi dati circa la viscosupplementazione dell'anca artrosica (16, 21, 23, 31, 37). Tale discrepanza fra i dati in letteratura, è da attribuirsi in primis alla difficoltà tecnica di iniettare l'HA esattamente all'interno dell'articolazione coxo-femorale. Ciò implica che l'iniezione intraarticolare nell'anca si avvalga di una guida visiva, fluoroscopica, tomografica o ecografica (16, 21). Noi abbiamo sviluppato una tecnica ecografica per effettuare, in maniera sicura, iniezioni intraarticolari nell'anca (21).

I dati preliminari mostrano risultati incoraggianti sulla tollerabilità e sull'efficacia a breve termine di hylan G-F20 nell'artrosi dell'anca (16, 21, 23, 31, 37), ma ulteriori studi sono necessari per stabilire il dosaggio ottimale e l'efficacia a lungo termine di tale trattamento.

Noi abbiamo riportato in tre precedenti studi i nostri soddisfacenti dati di sicurezza dopo 185 iniezioni intraarticolari e di efficacia, in casistiche peraltro limitate, con un follow-up massimo di 12 mesi in pazienti trattati con Hylan G-F 20 intraarticolare secondo la tecnica di guida ecografica standardizzata di Migliore-Tormenta (24-26).

Lo scopo del presente studio è stato valutare l'efficacia e la tollerabilità a lungo termine di hylan G-F 20 somministrato per via intraarticolare (IA) sotto guida ecografica (US) in una più numerosa coorte di pazienti affetti da osteoartrosi (OA) sintomatica dell'anca con un follow-up esteso a diciotto mesi.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

Abbiamo realizzato uno studio osservazionale in aperto, prospettico. Tutti i pazienti hanno dovuto sottoscrivere un consenso informato prima di essere arruolati nello studio. I pazienti erano considerati eleggibili per lo studio se soddisfacevano i seguenti criteri di inclusione:

- oltre 40 anni di età;
- OA dell'anca sintomatica diagnosticata in accordo con criteri ARA (10);
- grado radiologico II-III-IV secondo la classificazione di Kellgren e Lawrence (28), valutato mediante una radiografia effettuata non oltre due mesi prima dell'arruolamento del paziente;
- durata dell'artrosi di almeno 1 anno.

Criteri di esclusione

- Concomitante consumo di terapia anticoagulante, per evitare potenziali complicazioni emorragiche causate dall'iniezione;
- assenza di spazio articolare all'esame radiografico;
- terapia concomitante o pregressa con steroidi intraarticolari;
- altra malattia di significato reumatologico associata (es. connettiviti);
- anamnesi positiva per precedente allergia ad acido ialuronico o a proteine aviarie;
- concomitante terapia steroidea sistemica.

Ogni paziente è stato trattato con un'iniezione di 2 ml di hylan G-F 20 (derivato cross-linked dell'acido ialuronico del peso molecolare di sei milioni di Dalton). Era contemplata l'opzione di una seconda iniezione di 2 ml da effettuare almeno tre mesi dopo la prima iniezione. Ogni paziente è stato monitorato per 18 mesi dopo l'iniezione intraarticolare, attraverso periodiche visite, la prima all'arruolamento, la seconda all'epoca dell'iniezione, e poi dopo 3, 6, 9, 12 e 18 mesi dall'iniezione.

Durante ogni visita, ciascun paziente è stato valutato mediante:

- indice WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) (28);
- misurazione del dolore soggettivo del paziente, relativo alla settimana precedente, a carico dell'anca artrosica, valutato su una scala visuo-analogica di 100 mm (VAS) (17);
- consumo di FANS, misurato calcolando il numero di giorni al mese in cui il paziente aveva usato FANS, durante il mese precedente (indipendentemente dalla tipologia di FANS e dalla posologia giornaliera).

Durante l'intero periodo di studio è stato registrato ogni evento avverso così come riferito dal paziente.

Tecnica di iniezione

I pazienti sono stati esaminati in posizione supina, con l'anca in intra-rotazione di 15-20°. Un trasduttore lineare convesso di 7,5 o 3,5 MHz (Astro 256, Hitachi-Esaote, Genova, Italia) è stato utilizzato con una guida biottica sterile collegata. L'articolazione coxo-femorale è stata analizzata attraverso un accesso parasagittale anteriore, lateralmente ai vasi femorali. Il trasduttore fu allineato all'asse lungo del collo femorale, includendo l'acetabolo e la testa femorale.

L'iniezione intra-articolare (IA) è stata effettuata inserendo un ago spinale G20 (9 cm), attraverso la guida biottica, usando un approccio anterosuperiore. Con il software di guida biottica in tempo reale, l'ago è stato successivamente introdotto all'interno della capsula articolare fino a livello della testa femorale. La preparazione di acido ialuronico è stata iniettata e il suo posizionamento intraarticolare è stato verificato mediante la visualizzazione diretta iperecogena del fluido.

Analisi statistica

Test-T di Student per valori appaiati è stato effettuato comparando i valori basali con i valori registrati a 3, 6, 9, 12 e 18 mesi.

RISULTATI

Sono stati arruolati 36 pazienti affetti da OA dell'anca secondo i criteri ACR. 32 soggetti erano affetti da coxartrosi monolaterale, mentre 4 soggetti presentavano un quadro di coxartrosi bilaterale per un totale di 40 anche trattate. Ciascun paziente è stato sottoposto a una prima iniezione intra-articolare ecoguidata, somministrando 2 ml di Hylan G-F 20.

Tabella I - Dati demografici relativi alla coorte di pazienti trattati.

Pazienti (n)	36
Maschi	16 (45%)
Femmine	20 (55%)
Età (media)	64.5 anni (37-82)
BMI medio	26.78
Fumo	
Attuale	1 pz
Ex	4 pz
Artrosi sistemica	11pz (4M, 7F)
Trattamento	
Monolaterale	27 pz
Bilaterale	4 pz
Comorbidità	
Iperensione arteriosa	18 pz (6M, 12F)
Diabete mellito	2 pz (1M, 1F)

Successivamente ciascun paziente è stato monitorato clinicamente effettuando una valutazione a tempo zero ed ad intervalli successivi di tre mesi per un follow up complessivo di 18 mesi. Si sono verificati 7 drop out (pari al 18,91% del campione) durante lo studio, 6 pazienti si sono sottoposti ad artroprotesi totale dell'anca entro i 18 mesi di follow-up (un paziente ha effettuato duplice intervento bilaterale). Un paziente ha abbandonato lo studio per cause logistiche, non potendo più raggiungere il nostro centro.

I dati demografici dei 30 pazienti che hanno completato lo studio sono riportati nella tabella I. 27 soggetti di tale coorte erano affetti da coxartrosi monolaterale e 3 presentavano un quadro bilaterale. Tutti i pazienti avevano modificazioni radiografiche indicative di artrosi, sei pazienti mostravano migrazione della testa femorale.

La classificazione radiologica, effettuata secondo i criteri di Kellgren e Lawrence (K-L) da due radiologi esperti di muscolo-scheletrica, ha permesso di stratificare il nostro campione di studio; 18 dei pazienti che hanno completato il follow-up a 18 mesi (pari al 60% del campione) presentavano il grado II secondo K-L, 11 pazienti (pari al 36,6% del campione) presentavano un III grado e solo 1 paziente (3,33%) presentava il IV grado di K-L. Nessun paziente presentava un grado I di K-L. Dei 7 soggetti che hanno abbandonato lo studio 4 soggetti (pari al 57,15% del campione) presentavano un IV grado secondo K-L mentre 3 soggetti (pari al 42,85% del campione) presentavano un III grado radiologico secondo K-L. Nessun soggetto del gruppo drop-out presentava gradi radiologici II e I secondo K-L.

Caratteristiche demografiche dei soggetti che hanno completato lo studio: 11 maschi, 19 femmine, età media 64,2 aa (range 49-82). Considerando l'intera coorte arruolata, è stato effettuato un totale di 66 iniezioni ecoguidate intraarticolari. Tredici pazienti (pari al 35,1% del campione) hanno ricevuto 1 sola iniezione, 16 pazienti (43,2%) 2 iniezioni e una paziente (2,7%) è stata sottoposta a 4 iniezioni. I quattro pazienti con coinvolgimento dell'anca bilaterale hanno subito il trattamento in ciascuna articolazione; di questi 3 hanno completato lo studio ed 1 ha abbandonato lo studio.

I risultati di sicurezza riportati di seguito riguardano i 37 pazienti arruolati mentre l'efficacia è stata valutata sui 30 pazienti che hanno completato lo studio.

Comorbidità

Comorbidità era presente in 18 pazienti; in 11 soggetti l'artrosi ha interessato articolazioni supplementari.

Indice WOMAC

La valutazione dell'indice composito WOMAC è stata effettuata al basale ed ad ogni visita tri-

Tabella II - Medie, per singolo paziente, degli indici Womac al tempo basale e dopo diciotto mesi di follow-up e le relative riduzioni percentuali.

<i>Pz</i>	<i>Medie womac A tempo 0</i>	<i>Medie womac A tempo 18</i>	<i>Variazione %</i>	<i>Medie womac B tempo 0</i>	<i>Medie womac B tempo 18</i>	<i>Variazione %</i>	<i>Medie womac C tempo 0</i>	<i>Medie womac C tempo 18</i>	<i>Variazione %</i>
1	76	38	-50%	70	35	-50%	73,13	38,82	-47%
2	27	36	33%	52,5	80	52%	59,69	61,18	2%
3	46	38	-17%	50	50	0%	55,31	45,29	-18%
4	50	46	-8%	50	30	-40%	51,88	48,82	-6%
5	64	2	-97%	80	20	-75%	76,25	17,65	-77%
6	52	52	0%	55	55	0%	40,00	42,35	6%
7	46	38	-17%	75	60	-20%	55,00	41,18	-25%
8	30	32	7%	60	30	-50%	62,50	37,06	-41%
9	35	12	-66%	55	10	-82%	45,00	11,76	-74%
10	28	10	-64%	20	5	-75%	23,13	4,71	-80%
11	46	30	-35%	55	35	-36%	57,81	40,29	-30%
12	30	2	-93%	30	5	-83%	33,13	10,59	-68%
13	34	5	-85%	50	10	-80%	44,38	5,29	-88%
14	8	12	50%	20	25	25%	42,50	19,41	-54%
15	41	10	-76%	70	15	-79%	70,00	25,88	-63%
16	41	34	-17%	70	25	-64%	70,00	44,71	-36%
17	26	22	-15%	40	35	-13%	41,25	38,82	-6%
18	80	80	0%	100	100	0%	95,00	96,47	2%
19	78	32	-59%	85	60	-29%	83,75	70,59	-16%
20	44	24	-45%	40	20	-50%	45,00	30,59	-32%
21	58	0	-100%	60	0	-100%	79,06	0,00	-100%
22	100	20	-80%	0	0	0%	73,75	14,71	-80%
23	34	4	-88%	25	0	-100%	19,69	4,71	-76%
24	50	28	-44%	40	20	-50%	54,38	22,94	-58%
25	5	0	-100%	0	0	0%	19,06	0,00	-100%
26	54	30	-44%	20	0	-100%	24,06	7,65	-68%
27	41	28	-32%	60	50	-17%	62,19	28,24	-55%
28	60	30	-50%	55	25	-55%	66,88	37,06	-45%
29	56	31	-45%	65	65	0%	63,75	55,29	-13%
30	48	10	-79%	50	15	-70%	42,50	4,71	-89%
31	42	57	36%	80	60	-25%	62,50	51,76	-17%
32	86	88	2%	95	60	-37%	88,75	85,88	-3%

mestrale successiva all'iniezione; l'indice è composto di tre aree WOMAC A, B e C, rispettivamente relative a domande circa il dolore, la rigidità e l'impaccio funzionale legati al processo artrosico; i 30 pazienti arruolati che hanno completato il follow up a 18 mesi hanno evidenziato un miglioramento statisticamente significativo in tutti gli items relativi al WOMAC A, B e C (Tab. III) (Fig. 1).

La significatività statistica veniva raggiunta già dopo 3 mesi e si manteneva nei successivi controlli a 6, 9, 12 e 18 mesi; infatti si è dimostrata una riduzione dei valori rispetto al basale che diveniva statisticamente significativa già dal terzo mese ($p < 0,001$) e si manteneva statisticamente significativa anche a 6, 9, 12 e 18 mesi ($p < 0,001$). La metà (50%) del campione ha raggiunto un mi-

glioramento funzionale in tutte e tre le categorie superiore o pari al 50% dei valori basali sia per il WOMAC A, che per il B che per il C; tale riduzione veniva raggiunta già al terzo mese, mantenendosi a 6, 9 e 12 mesi sino al follow-up complessivo di 18 mesi.

Una percentuale pari al 31% circa del campione ha comunque ottenuto una riduzione inferiore al 50% dei valori del WOMAC A, B e C a tre mesi, mantenendolo sino ai 18 mesi complessivi di follow-up; il 12% del campione ha accusato un peggioramento dei valori funzionali a 18 mesi, mentre il 7% ha mantenuto sostanzialmente invariati i valori rispetto al basale. L'area del WOMAC nel quale si sono riscontrati gli incrementi più consistenti è stata la C inerente la limitazione funzionale (Tab. II).

Tabella III - Medie dei ventiquattro items Womac registrati durante tutto il follow-up con l'indicazione di differenza statisticamente significativa rispetto ai valori basali.

WOMAC	Items	Tempo 0	Tre mesi	Sei mesi	Nove mesi	Dodici mesi	Diciotto mesi
A	1	50,30	36,66**	35,6**	29,39*	28,21*	28,93*
	2	58,33	44,39*	46,36*	37,72*	36*	35,9*
	3	49,87	27,87*	25,75*	24,24*	23,11*	22,72*
	4	41,81	21,06**	18,33**	16,96*	16,5*	17,27*
	5	49,87	36,66**	35**	31,51**	29**	28,63**
B	6	47,63	37,57*	34,54*	31,21*	31,19*	29,69**
	7	48,24	38,93*	34,39*	32,12**	30,12*	29,09*
C	8	53,48	37,72**	41,21*	34,84*	32,22*	31,51*
	9	56,51	41,21*	43,93*	37,27*	35,13*	35,15*
	10	63,48	45,45*	42,27*	33,33**	32,22**	32,72**
	11	48,93	38,33**	33,03**	28,18**	26,23**	26,96**
	12	58,93	47,57**	43,18**	37,87**	36,25**	35,15**
	13	43,93	35,45**	34,69**	30**	27,34**	27,27**
	14	70,30	56,06**	51,51**	41,51**	39,98**	36,36**
	15	55,75	42,72**	41,66**	34,84**	32,67**	31,81**
	16	63,48	47,87**	44,54**	37,87**	35,88**	34,24**
	17	53,93	40,9**	36,36**	29,39**	29,88**	28,18**
	18	54,24	40,6**	35,45**	32,42**	32,22**	30**
	19	44,09	33,63*	32,12**	28,78**	29**	25,15**
	20	56,96	43,18**	40,45**	36,36**	35,89**	35,15**
	21	37,72	31,21*	28,78*	25*	25,12*	23,18**
	22	48,48	37,27*	36,51**	30,9**	30,8**	30**
	23	70,00	58,18**	60,9**	53,93**	51,44**	50**
	24	38,33	29,39**	30,15*	27,57*	27,44*	25,15**

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

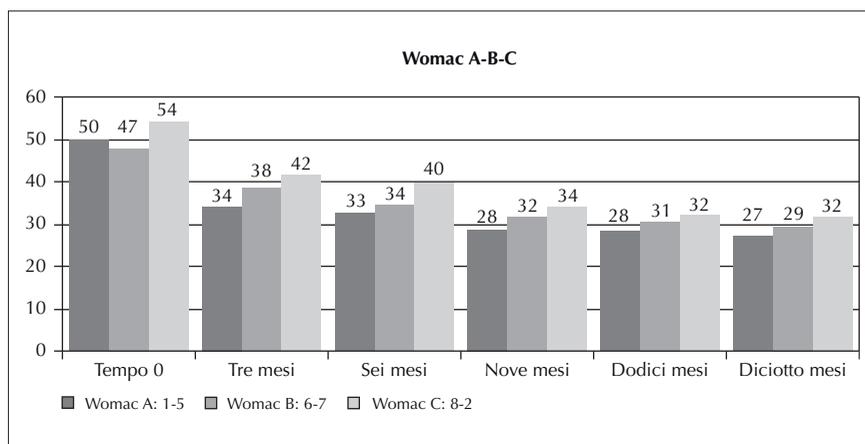


Figura 1 - Andamento delle medie degli indici WOMAC durante tutto il follow-up.

Valutazione del dolore (VAS)

Nei 30 soggetti che hanno completato il follow-up a 18 mesi è stato riscontrato un significativo giovamento sintomatologico sul dolore, testimoniato da una riduzione della VAS dal valore basale medio di 6,45 al valore medio di 4,89, registrato già dopo 3 mesi ($p < 0,001$); tale riduzione statisticamente significativa si è mantenuta sia a 6 mesi (valore medio 4,48 $p < 0,0044$) che a 9 mesi (valore medio 4,06 $p < 0,0044$) che a 18 mesi, quando si è registrato un valore di 4,10 ($p < 0,004$). Tutte le differenze sono risultate statisticamente significative rispetto al valore basale (Fig. 2).

Consumo di FANS

Nel gruppo di 30 pazienti seguiti per 18 mesi si è riscontrata una riduzione statisticamente significativa del consumo medio di FANS valutato in giorni/mese (Fig. 3). Si è infatti riscontrata una ri-

duzione del valore medio di 11,6 gg/mese, registrato al basale sino al valore di 7,4 gg/mese registrato a 3 mesi e di 8,1 gg/mese registrato a 6 mesi che non raggiungevano una significatività statistica (rispettivamente $p = 0,02$ e $0,03$); interessante è stato il riscontro di come a 9 mesi il valore raggiunto di 6,8 raggiungesse la significatività statistica ($p < 0,007$), che si manteneva anche a 18 mesi di follow-up, ove si registrava un valore medio di consumo di FANS ulteriormente ridotto sino a 5,5 gg/mese ($p = 0,003$).

Dati di sicurezza

Nessun evento avverso sistemico è stato osservato. Sei eventi avversi locali sono stati riportati in un totale di 43 pazienti arruolati, pari al 13,95% del totale; tali effetti collaterali consistevano in una sensazione lieve, transitoria di pesantezza a carico della articolazione iniettata. Tali complica-

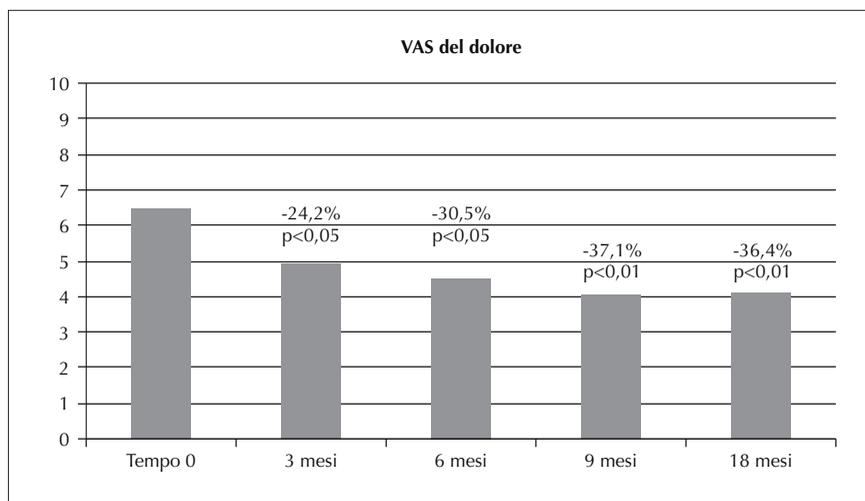


Figura 2 - Riduzione della VAS del dolore durante tutto il follow-up.

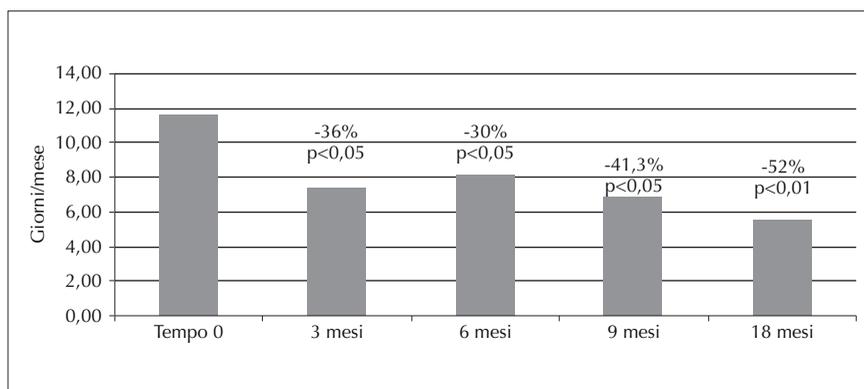


Figura 3 - Riduzione del consumo dei FANS durante tutto il follow-up.

zioni duravano circa 2-7 giorni. Tali sintomi si sono risolti spontaneamente, non è stata necessaria alcuna terapia e l'attività quotidiana dei pazienti non ne è stata influenzata.

Nessuna complicanza settica è stata riportata. In tutti i casi la visualizzazione diretta dell'introduzione dell'ago e la sua posizione intraarticolare erano costantemente monitorati sullo schermo ecografico. Una piccola nubecola iperecogena evidenziava direttamente la presenza del prodotto all'interno dell'articolazione.

DISCUSSIONE

Le linee guida per la terapia dell'artrosi dell'anca includono attualmente l'uso di analgesici, FANS e COX-2 inibitori, nonostante l'evidenza della frequenza e della gravità degli effetti collaterali e la morbosità associata al loro utilizzo, soprattutto in pazienti anziani (4-7).

Alla luce di tali considerazioni, una rivalutazione del ruolo della VS nella gestione complessiva dell'OA e specificatamente in un sito così problematico quale è quello coxo-femorale, appare appropriata.

L'opzione della VS nell'anca artrosica è dunque particolarmente auspicabile e riflette un crescente interesse circa le possibili modalità di trattamento dell'OA (22, 23). I dati preliminari nostri e di altri autori già suggerivano che la VS potesse risultare promettente nella gestione della coxartrosi così come dimostrato nella gestione della gonartrosi (24-26, 39, 40).

Il follow-up di 18 mesi ha sostanzialmente confermato gli incoraggianti dati riscontrati per follow-up più brevi, testimoniando un significativo recupero sia nella sfera inerente il dolore fisico, la rigidità che l'impaccio funzionale, come testi-

moniato dal miglioramento delle tre aree del WOMAC (A, B e C); significativo è il riscontro che il miglioramento funzionale, testimoniato dalla riduzione dei valori del WOMAC si raggiunga già dopo tre mesi e si mantenga nei successivi controlli, aumentando addirittura la significatività statistica. Specificatamente è piuttosto eloquente il dato inerente le variazioni percentuali del campione riguardo alle tre categorie del WOMAC (A, B e C); la metà (50%) del campione ha raggiunto un miglioramento funzionale in tutte e tre le categorie, testimoniato da una riduzione superiore o pari al 50% dei valori basali; una percentuale pari al 31% circa del campione ha comunque ottenuto una riduzione inferiore al 50% dei valori del WOMAC A, B e C a 18 mesi di follow-up; solo il 12% del campione ha accusato un peggioramento dei valori funzionali a 18 mesi nonostante la terapia infiltrativa, mentre il 7% ha mantenuto sostanzialmente invariati i valori rispetto al basale. L'area del WOMAC nel quale si sono riscontrati gli incrementi più consistenti è stata la C inerente la rigidità funzionale. In pratica, dunque, circa l'80% del nostro campione ha ottenuto dopo 18 mesi di follow-up, un miglioramento funzionale stabile rispetto ai valori basali.

Il dato inerente il dolore è stato suffragato, oltre che dagli incrementi dei valori del WOMAC A, dal riscontro della significativa riduzione della VAS. Anche in questo caso tale significatività statistica veniva raggiunta già a tre mesi per poi mantenersi nei successivi controlli fino a 18 mesi.

Interessanti inoltre appaiono le considerazioni scaturite dai dati inerenti la riduzione del consumo di FANS, risultato ridotto, anche se non in modo statisticamente significativo nel follow-up a 3 ed a 6 mesi, ma che raggiungeva la significatività statistica a 9 mesi mantenendola ed aumentandola addirittura a 12 e 18 mesi, a conferma dei

dati da noi riportati in precedenti lavori (37). La riduzione dei possibili costi diretti ed indiretti legati agli effetti collaterali causati dall'utilizzo cronico di FANS risulta di tutta evidenza e apre interessanti prospettive in una fase in cui la farmacoeconomia appare elemento imprescindibile nella scelta terapeutica; inoltre il documentato miglioramento della funzionalità articolare si accompagna alla ripresa dell'attività lavorativa e/o sociale con un recupero di valore economico-produttivo aggiunto.

Appare inoltre interessante considerare che la terapia è stata ben sopportata e ha avuto efficacia nonostante l'età avanzata dei pazienti e l'avanzato grado clinico e radiologico di malattia di alcuni casi. A tal proposito, per quanto la casistica sia numericamente esigua, appare una tendenza, non statisticamente significativa tuttavia, che testimonia una maggiore percentuale di insuccesso terapeutico nei gradi radiologici più gravi secondo la classificazione radiologica di Kellgren e Lawrence (III e IV stadio). Analizzando il grado radiologico dei drop-out, successivamente protesizzati, si è riscontrata una prevalenza percentuale di IV stadio (57,15 %) e III stadio (28,57%). Di contro alcuni soggetti con soddisfacente risposta a 18 mesi presentavano comunque un grado elevato (III o IV nel 40% del campione) così come un soggetto che non ha risposto al trattamento appariva di grado radiologico basso (II). Tali considerazioni devono sommarsi ad un altro elemento riscontrato nella nostra casistica: la posologia ovvero il numero di iniezioni somministrate per paziente. Infatti va considerato che una percentuale (rispettivamente del 44,11% dei pazienti) di soggetti ha ottenuto significativi risultati con una sola iniezione effettuata; esclusivamente un soggetto (2,91% del totale) della coorte studiata ha necessitato di quattro iniezioni; il resto del campione (52,94 %) si è giovata di due sole iniezioni. La notevole risposta terapeutica per un così lungo periodo di follow-up e la non chiara correlazione con il grading radiologico, almeno in alcuni soggetti, suggerisce una particolare suscettibilità soggettiva di alcuni pazienti alla VS dell'anca, le cui ragioni vanno accuratamente indagate su casistiche più ampie trattate con posologie differenti e con follow-up più lunghi. È presumibile che una partecipazione di elementi genetici ed ambientali possano contribuire a determinare tale variabilità soggettiva di risposta terapeutica.

Quanto alla tollerabilità del trattamento va rimarcato che gli unici effetti collaterali rilevati dopo

l'iniezione dell'anca sono stati simili a quelli rilevati in pazienti trattati con iniezioni a livello del ginocchio e sono consistiti in sensazione di pesantezza dolorosa nel sito di iniezione, della durata di poche ore o giorni, a risoluzione spontanea e senza residui (24-26). Poiché la VS dell'anca è una terapia locale disponibile, e scevra da complicazioni mortali, si dovrebbe considerare se essa debba essere preferita, almeno in prima battuta, ad una terapia gravata da effetti collaterali seri, come i FANS. Inoltre la bassa incidenza di effetti collaterali e la sicurezza di hylan G-F20 lo rendono particolarmente appropriato in pazienti anziani o in soggetti in cui i FANS siano controindicati o non tollerati. La VS, contrariamente ai FANS, può, inoltre, essere usata anche contemporaneamente ad altre terapie comunemente utilizzate da pazienti anziani; il dato è testimoniato dalla completa tollerabilità riscontrata nei nostri soggetti con comorbidità e, pertanto, politrattati farmacologicamente.

Alcune evidenze sostengono che il trattamento intra-articolare con HA abbia effetti positivi sulla modificazione della storia naturale dell'artrosi agendo sulla funzione delle cellule e sulla produzione di molecole con funzione immunologica a livello articolare (34). La VS sembra inoltre in grado di rimandare il bisogno di protesizzazione del ginocchio e, se i risultati osservati in studi non controllati fossero confermati, sembrerebbe avere un'efficacia comparabile a quella dei FANS orali con un minore rischio di effetti collaterali gastrointestinali (17). Bagga (38) ha mostrato aumenti sostenuti nella concentrazione di HA nel fluido sinoviale dopo trattamento con Hylan intra-articolare. Se, come nel ginocchio, ripetuti cicli di VS con hylan G-F20 a posologia adeguata modificassero positivamente la storia naturale della malattia anche a livello dell'anca, si potrebbe realizzare una riduzione nel ricorso o almeno una dilazione dell'intervento di sostituzione protesica dell'anca e di conseguenza potrebbero ridursi i costi inerenti tale sostituzione e la mortalità ad essa associata (4-7, 16). Ovviamente queste ipotesi rappresentano un buon campo di lavoro e necessitano di accurati studi per la loro validazione.

Infine alcune considerazioni si impongono circa la tecnica iniettiva. L'uso della guida ecografica infatti può aiutare ad evitare i possibili effetti collaterali propri delle iniezioni "cieche" a livello dell'anca (21, 23, 24). L'evidenza diretta della posizione intraarticolare dell'ago e del farmaco garantisce la sicurezza del trattamento. La guida ecografica è più veloce e più economica della gui-

da TC o fluoroscopica. Diversamente dalle tecniche TC o di fluoroscopica, l'ecografia non richiede l'uso di mezzi di contrasto, permettendo così il suo uso in pazienti che non tollerano i prodotti di contrasto iodati. L'ecografia, inoltre, può essere ripetuta senza problemi di carico di radiazioni per l'operatore o per il paziente (21, 34).

L'acquisizione di ulteriori dati, su casistiche più ampie, chiarirà le domande ancora insolte sulla posologia ottimale e sul ruolo sintomatico o farmacologico della viscosupplementazione dell'anca artrosica, nonché sulle variabili che influenzano la risposta soggettiva al trattamento viscosupplementante sull'anca artrosica.

CONCLUSIONI

Il presente studio è stato progettato per offrire informazioni pratiche sulla efficacia e la tollerabilità a medio termine della VS con hylan GF-20 nel trattamento dei sintomi da OA dell'anca. I risultati dello studio suggeriscono che un'iniezione, o iniezioni ripetute, di hylan GF-20 siano ben tollerati da pazienti con OA dell'anca. Tali riscontri confermano anche a 18 mesi di follow-up un ele-

vato grado di successo terapeutico in termini di efficacia antalgica, recupero funzionale e tollerabilità in pazienti affetti da coxartrosi sintomatica come già riscontrato in soggetti affetti da gonartrosi. La bassa percentuale di eventi avversi a lungo termine suggerisce e avvalorata l'opinione che l'iniezione intrarticolare ecoguidata di hylan G-F 20 potrebbe essere considerata e prospettata per la maggior parte dei pazienti affetti da artrosi dell'anca. La tecnica di iniezione ecoguidata di IA ci permette di estendere con sicurezza i benefici della somministrazione di IA anche nell'articolazione coxofemorale.

Si confermano inoltre i dati inerenti la riduzione del consumo di FANS con evidenze interessanti in termini di farmaco economia. Tuttavia la dimensione del campione e il follow-up di 18 mesi non chiariscono ancora i dubbi relativi alle variabili cliniche, radiologiche o costituzionali, che influenzano la risposta terapeutica all'IA, nonché i dubbi circa la frequenza delle iniezioni e la migliore posologia praticabile; sono quindi necessari ulteriori studi controllati che riguardino la frequenza delle iniezioni, il dosaggio ottimale e l'impatto a lungo termine sulla storia naturale della malattia artrosica dell'anca.

RIASSUNTO

Abbiamo valutato l'efficacia della viscosupplementazione mediante Hylan GF-20 eseguita sotto guida ecografica nell'artrosi dell'anca. 37 pazienti affetti da artrosi sintomatica sono stati trattati con una sola iniezione intraarticolare di Hylan G-F20 ripetibile dopo almeno sei mesi. L'iniezione è stata eseguita sotto guida ecografica con un approccio antero-superiore. L'efficacia del trattamento è stata valutata attraverso l'indice funzionale composito WOMAC, lo score del dolore (VAS) ed il consumo di FANS in termini di giorni/mese, valutati a tempo 0 e dopo 3, 6, 9, 12 e 18 mesi dopo l'iniezione. Si è verificata una riduzione statisticamente significativa rispetto ai valori basali di tutti i parametri già a tre mesi, che si è successivamente mantenuta anche a sei, nove, dodici e diciotto mesi. Non sono stati osservati effetti collaterali rilevanti o complicazioni sistemiche. Alla luce dei confortanti risultati anche in un follow-up a medio termine, la VS nella terapia dell'artrosi dell'anca si conferma promettente.

Parole chiave - Artrosi dell'anca, viscosupplementazione, acido ialuronico, guida ecografica.

Key words - Hip osteoarthritis, viscosupplementation, hyaluronic acid, ultrasound guidance.

BIBLIOGRAFIA

- Kuettner KE, Golberg VM. Introduction . In: Kuettner KE, Goldberg VM, eds. Osteoarthritic Disorders. Rosemont, IL, American Academy of Orthopedic Surgeons, 1995; pp xxi-xxv.
- Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in health maintenance organization. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1134-41.
- Wilson MG, Mitchet CJ, Ilstrup DM, Melton LJ. Idiopathic symptomatic osteoarthritis of the hip and knee: a population-based incidence study. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1214-21.
- Sturkenboom MC, Romano F, Simon G, Correa-Leite ML, Villa M, Nicolosi Á, et al. The iatrogenic costs of NSAID therapy: a population study. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 132-40.
- Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med* 2000; 160: 777-784.
- Henry D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of development of congestive cardiac failure

- and functional renal impairment. Proceedings of the international conference on inflammopharmacology, San Francisco, 1997.
7. Psaty BM, Furberg CD. Cox-2 inhibitors: lessons in drug safety. *New Engl J Med* 2005; 352: 1133-5.
 8. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993; 20: 2-9.
 9. Altman RD, Hochberg MC, Moskowitz RW, Schnitzer TJ. Recommendations for the Medical Management of Osteoarthritis of the Hip and Knee. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1905-15.
 10. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 505-14.
 11. Espallargues M, Pons JM. Efficacy and safety of viscosupplementation with Hylan G-F 20 for the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review. *Int J Technol Assess Health Care* 2003; 19: 41-56.
 12. Leopold SS, Battista V, Oliverio JA. Safety and efficacy of intraarticular hip injection using anatomic landmarks. *Clin Orthop* 2001; 391: 192-7.
 13. Raynauld JP, Torrance GW, Band PA, Goldsmith CH, Tugwell P, Walker V, et al. A prospective, randomized, pragmatic health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 1 of 2): clinical results. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10: 506-17.
 14. Jackson DW, Evans NA, Thomas BM. Accuracy of needle placement into the intra-articular space of the knee. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84A: 1522-7.
 15. Qvistgaard E, Kristoffersen H, Terslev L, Danneskiold-Samsøe B, Torp-pedersen S, Bliddal H. Guidance by ultrasound of intra-articular injections in the knee and hip joints. *Osteoarthritis Cartilage* 2001; 9: 512-7.
 16. Brocq O, Tran G, Breuil U, Grisot C, Flory P, Euller-Zuegler L. Hip osteoarthritis: short term efficacy and safety of viscosupplementation by hylan G-F 20. an open-label study in 22 patients. *Joint Bone Spine* 2002; 69: 388-91.
 17. Adams ME, Atkinson MH, Lussier A, Schulz JI, Siminovitich KA, Wade JP, et al. The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicenter trial comparing hylan G-F alone, hylan G-F 20 with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. *Osteoarthritis Cartilage* 1995; 3: 213-26.
 18. Tamir E, Robinson D, Koren R, Agar G. Intra-articular hyaluronan for the treatment of osteoarthritis of the knee: A randomised, double blind, placebo controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 265-70.
 19. Kolarz G, Kotz R, Hochmayer I. Long-term benefits and repeated treatment cycles of intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan) in patients with osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 32: 310-9.
 20. Wobig M, Dickhut A, Maier R, Vetter G. Viscosupplementation with hylan G-F 20: a 26 week controlled trial of efficacy and safety in the osteoarthritis knee. *Clin Ther* 1998; 20: 410-23.
 21. Migliore A, Martin LS, Alimonti A. Efficacy and safety of viscosupplementation by ultrasound-guided intra-articular injection in osteoarthritis of the hip. *Osteoarthritis Cartilage* 2003; 11: 305-6.
 22. Fernandez-Palazzi F, Viso R, Boadas A, Ruiz-Saez A, Caviglia H, De Bosch NB. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of haemophilic chronic arthropathy. *Haemophilia* 2002; 8: 375-81.
 23. Conrozier T, Bertin P, Mathieu P, Charlot J, Bailleul F, Treves R, et al. Intra-articular injections of hylan G-F 20 in patients with symptomatic hip osteoarthritis: an open label, multicentre, pilot study. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 605-10.
 24. Migliore A, Tormenta S, Martin LS, Valente C, Massafra U, Latini A, et al. Profilo di sicurezza di 185 iniezioni intraarticolari sotto guida ecografica nelle patologie reumatiche dell'anca. *Reumatismo* 2004; 56: 106-12.
 25. Migliore A, Tormenta S, Valente C, Massafra U, Martin-Martin LS, Carmenini E, et al. Intraarticular treatment with Hylan G-F 20 under ultrasound guidance in hip osteoarthritis. *Clinical results after 12 months follow-up*. *Reumatismo* 2005; 57: 36-43.
 26. Migliore A, Tormenta S, Martin LS, Valente C, Massafra U, Granata M, et al. Open pilot study of ultrasound-guided intra-articular injection of hylan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of symptomatic Hip osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2004; 24: 285-9.
 27. Theiler, J, Spielberger, H.A. Bischoff, N. Bellamy, J. Huber and S. Kroesen. Clinical Evaluation of the WOMAC 3.0 OA Index in numeric rating scale format using a computerized touch screen version. *Osteoarthritis and cartilage* 2002; 10: 479-481.
 28. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957; 16: 494-502.
 29. Dickson DJ, Hosie G, English JR. A double-blind, placebo-controlled comparison of hylan G-F 20 against diclofenac in knee osteoarthritis. *J Clin Res* 2001; 4: 41-52.
 30. Lussier A, Cividino AA, McFarlane CA, Olszynski WP, Potashner WJ, de Medicis R. Viscosupplementation with Hylan for the Treatment of Osteoarthritis: Findings from Clinical Practice in Canada. *J Rheumatology* 1996; 23: 1579-85.
 31. Marshall KW. The current status of hylan therapy for the treatment of osteoarthritis. *Today's Ther Trends* 1997; 15: 99-108.
 32. Bragantini A, Molinaroli F. A pilot clinical evaluation of the treatment of hip osteoarthritis with hyaluronic acid. *Curr Ther Res Clin Exp* 1994; 55: 319-30.
 33. Marshall KW. The current status of hylan therapy for the treatment of osteoarthritis. *Today's Ther Trends* 1997; 15: 99-108.
 34. Altman RD. Status of hyaluronan supplementation therapy in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5: 7-14.

35. Larsen NE, Balazs EA. Drug delivery system using hyaluronan and its derivatives. *Adv Drug deliv Rev* 1991; 7: 279-93.
36. Weiss C, Band P. Musculokeletal applications of hyaluronan and hylan. Potential uses in the foot and ankle. *Clin Ped Med Surg* 1995; 12: 497-517.
37. Migliore A, Martin Martin LS, Valente C, Alimonti A, Bernardini A, Monno D, et al. Intra-articular treatment with Hylan G-F 20 (Synvisc) reduces NSAIDS consumption in patients with symptomatic osteoarthritis of the hip: preliminary clinical observations. *Osteoporosis International* 2002; 13: S20
38. Bagga H, Burkhardt D, Morris D, Ghosh D, Sambrook P, March L. Long term effects of intra-articular hylan gf-20 (synvisc) on synovial fluid hyaluronan and sulfated glycosaminoglycans levels *Semin Arthr Rheum* 1993; 22: Suppl 1: 18-30.
39. Vad VB, Sakalkale D, Sculco TP, Wickiewicz TL. Role of hylan G-F 20 in treatment of osteoarthritis of the hip joint. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 1224-6.
40. Caglar-Yagci H, Unsal S, Yagci I, Dulgeroglu D, Ozel S. Safety and efficacy of ultrasound-guided intrarticular hylan G-F 20 injection in osteoarthritis of the hip: a pilot study. *Rheumatol Int* 2005; 25: 341-4.
41. Ayral X. Injections in the treatment of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001; 15: 609-26.