

**LE AMPUTAZIONI IN CLINICA  
DELLA RIABILITAZIONE**  
*e*  
**Corso teorico pratico  
sulle INFILTRAZIONI ARTICOLARI  
con esercitazioni pratiche**



Foto di Rosita Nicoletti

**23° CORSO DI AGGIORNAMENTO**

S.I.M.F.E.R. G.R. Emilia Romagna

**Hotel Mediterraneo  
Riccione, 21-24 Maggio 2012**

**INFILTRAZIONI ARTICOLARI**  
**Indicazioni, controindicazioni e  
farmaci utilizzati**

**Dr. Marco Cazzola**

**U.O. Medicina Riabilitativa**

**Azienda Ospedaliera "Ospedale di Circolo" di Busto  
Arsizio- Presidio Ospedaliero di Saronno (VA)**

## *Sostanze utilizzate per via iniettiva intra o periarticolare*

<i>Sostanza</i>	<i>Principali meccanismi d'azione</i>			
	<i>Analgesico</i>	<i>Antinfiammatorio</i>	<i>Condrotettivo</i>	<i>Sinoviolitico</i>
Steroidi	++	+++	----	++
Acido ialuronico	+	++	++	----
Gel di polinucleotidi	+	?	?	----
Anestetici	+++	+	----	----
Antibiotici (rifamicina)	----	+	--	+++
Radioisotopi ed acido osmico	----	+	----	+++
Immunosoppressori (MTX)	----	+++	?	?
Biologici (infliximab, etanercept.....)	---	+++	?	?



## *Corticosteroidi intra-articolari*

### *Cortisonici utilizzati in Italia per via intra-articolare*

Sostanza	Dose (mg./ml)
Triamcinolone acetone (TH)	40
Metilprednisolone acetato (MTP)	40
Betametasone sodio fosfato	4

### *Dosaggi medi nelle singole articolazioni*

<i>Dimensione dell'articolazione</i>	<i>Esempi</i>	<i>Dose ml (range)</i>	<i>Dose mg (MTP-TH)</i>
Grande	Ginocchio-Caviglia-Spalla	1-2	40
Media	Gomito-Polso	0,5-1	20
Piccola	MCF-IFP	0,1-0,5	5-10

# *Corticosteroidi intra-articolari nell'artrosi*

## *Razionale per l'uso*

- *Riducono il dolore nel breve periodo (1-3)*
- *Migliorano la funzione nel breve periodo (1-3)*
- *Effetto antinfiammatorio locale, soprattutto in presenza di versamento articolare (1)*
- *Solitamente utilizzati in associazione alla terapia sistemica*
- *In modelli sperimentali animali riducono l'incidenza e la dimensione degli osteofiti (4)*

1. *ACR Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Arthritis Rheum 2000; 43:1905-15*
2. *Kinvan JR and Rankin E. Bailleres Clin Rheumatol 1997; 11:769-94.*
3. *Bellamy N et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2: CD005328*
4. *Pellettier JP et al. Arthritis Rheum 1994; 37:414-23.*

# *Corticosteroidi intra-articolari nell'artrosi*

## *Indicazioni e raccomandazioni*

- *Solo nelle fasi di riacutizzazione (preferibilmente associate a versamento articolare) e quando non si sia avuta risposta a trattamenti non invasivi (1)*
- *Maggiore efficacia se viene aspirato l'idrarto prima di iniettare lo steroide (2)*
- *Maggiore efficacia se si osservano 24 ore di riposo relativo dopo l'infiltrazione (1)*
- *Massimo 3 infiltrazioni in 12 mesi in una singola sede articolare (3)*

*1. Airal X. Best Practice & Res Clin Rheumatol 2001; 15:609-26*

*2. ACR Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Arthritis Rheum 2000; 43:1905-15*

*3. Hocheberg MC et al. Arthritis Rheum 1995; 38:1535-46.*

# *Corticosteroidi intra-articolari*

## *Effetti collaterali*

- Artropatia di Charcot (1,2)
- Effetto catabolico sui condrociti? (3)
- Artrite settica (4)
- Osteonecrosi asettica ? (5)
- Sinovite acuta da microcristalli (preparazioni ritardo) (6)
- Atrofia cutanea e sottocutanea (soprattutto preparati fluorati) (7)
- Effetti sistemici (8):
  - Flushing
  - Soppressione dell'asse HPA
  - Ipercortisonismo
  - Iperglicemia

1. Mankin HJ. J Bone Joint Surg 1966; 48A: 1383-88

2. Moskowitz RW et al. Arthritis Rheum 1970; 13:236-43

3. Gray RG et al. Semin Arthritis Rheum 1970; 13:236-43

4. Neustadt DH. JAMA 1981; 246:835-6

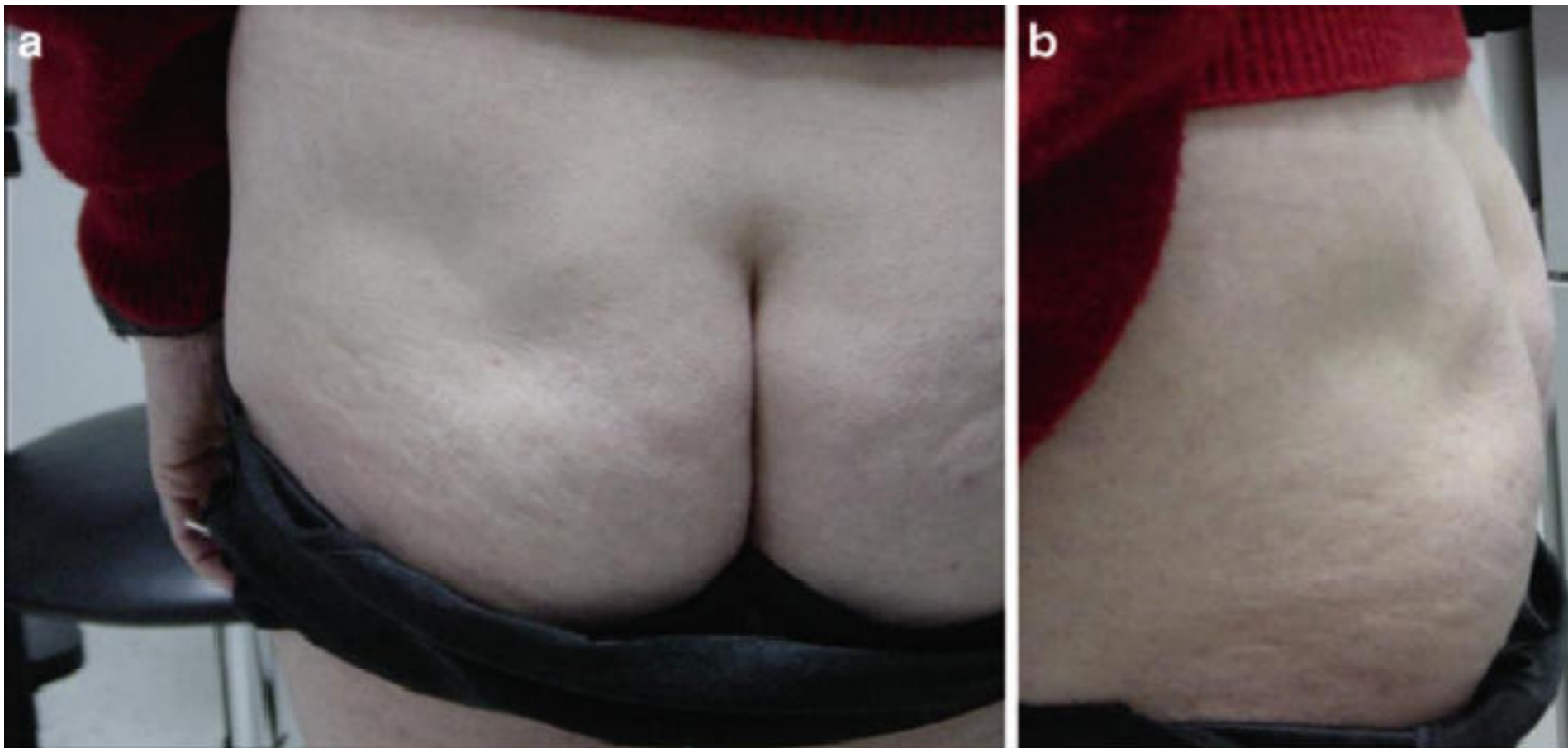
5. McCarty DJ et al. J Rheumatol 1990; 18:1091-4.

6. Eymontt MJ et al. J Rheumatol 1982; 9:198-203.

7. Gottlieb NL. JAMA 1978; 240:559-60.

8. Hunter JA. Drug Saf 1999; 21:353-66

# ATROFIA SOTTOCUTANEA



# *Corticosteroidi intra-articolari*

## *Controindicazioni assolute e relative*

<b>Assolute</b>	<b>Relative</b>
Sospetta infezione dell'articolazione (artrite settica )	Terapia anticoagulante
Condizioni febbrili sostenute da una batteriemia	Alterazioni della coagulazione
Ulcerazioni o infezioni cutanee periarticolari	Diabete non controllato
Grave instabilità articolare	Emartro
Pregresse reazioni sistemiche	Ansia o psicosi del paziente
Osteomielite in sede adiacente	Terapia corticosteroidea sistemica concomitante
Protesi articolare	Gravidanza, specialmente al primo trimestre
Fratture osteocondrali	Bambini e adolescenti
	Neoplasia



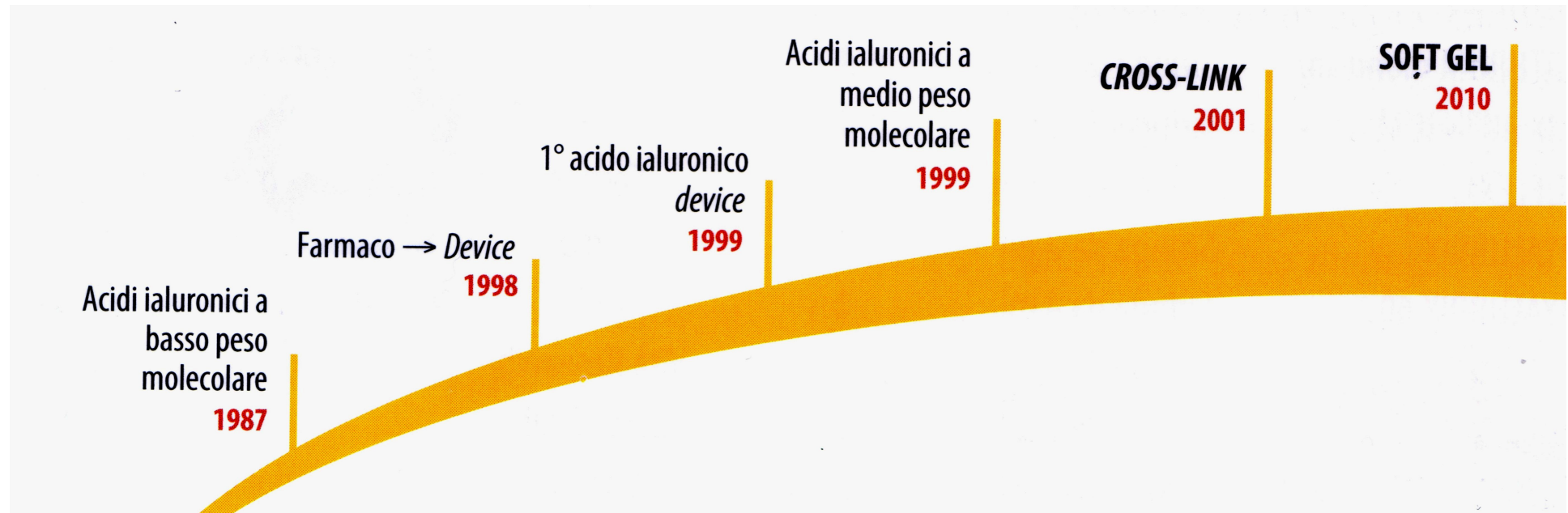
# *Acido ialuronico intra-articolare*

## *Razionale per l'uso*

- *Ripristina la normale viscosità del L.S. (viscosupplementazione)*
- *Effetti antinfiammatori mediati dai recettori CD44 (1)*
- *Riduce il dolore e migliora la funzione nel medio periodo (2)*
- *Stimola i processi riparativi cartilaginei (3)*
- *Stimola la secrezione di A.I. endogeno (viscoinduzione)*
- *Rallenta la riduzione radiologica della rima articolare (4)*

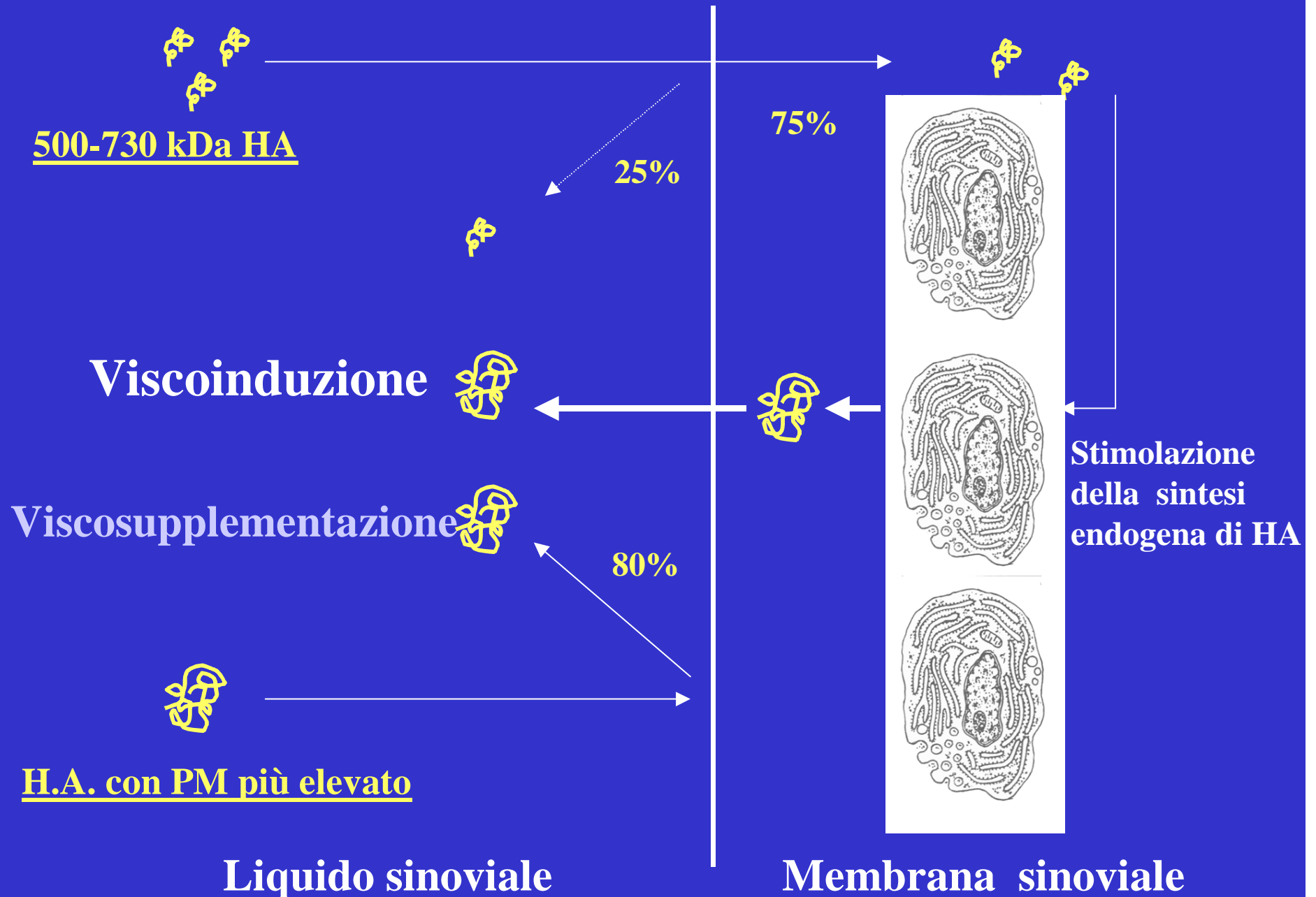
1. *Lisignoli G et al. Arthritis Rheum 2001; 44:1800-7*
2. *Altman RD and Moskowitz R. J Rheumatol 1998; 25:2205-12*
3. *Guidolin DD et al. Osteoarthritis Cartilage 2001; 9:371-81*
4. *Jubb RW et al. Int J Clin Pract 2003; 57:467-74.*

# EVOLUZIONE DEI PRODOTTI A BASE DI ACIDO IALURONICO



Aumento del P.M. e riduzione del numero di infiltrazioni per ciclo terapeutico

# Influenza del PM nell'attività dell'HA



**Alto o basso peso molecolare?**

# CARETTERISTICHE REOLOGICHE DEL L.S.

I parametri reologici più studiati sono l'elasticità ( $G'$ ) e la viscosità ( $G''$ )



## **Elasticità:**

capacità di un materiale  
di tornare al suo stato iniziale  
dopo una sollecitazione



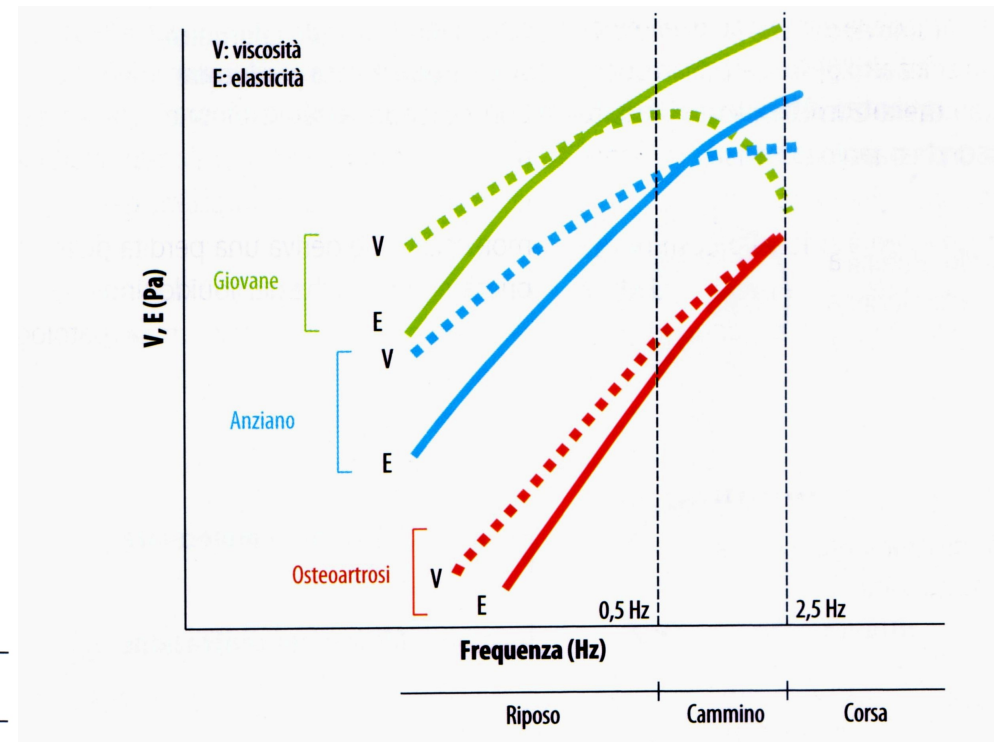
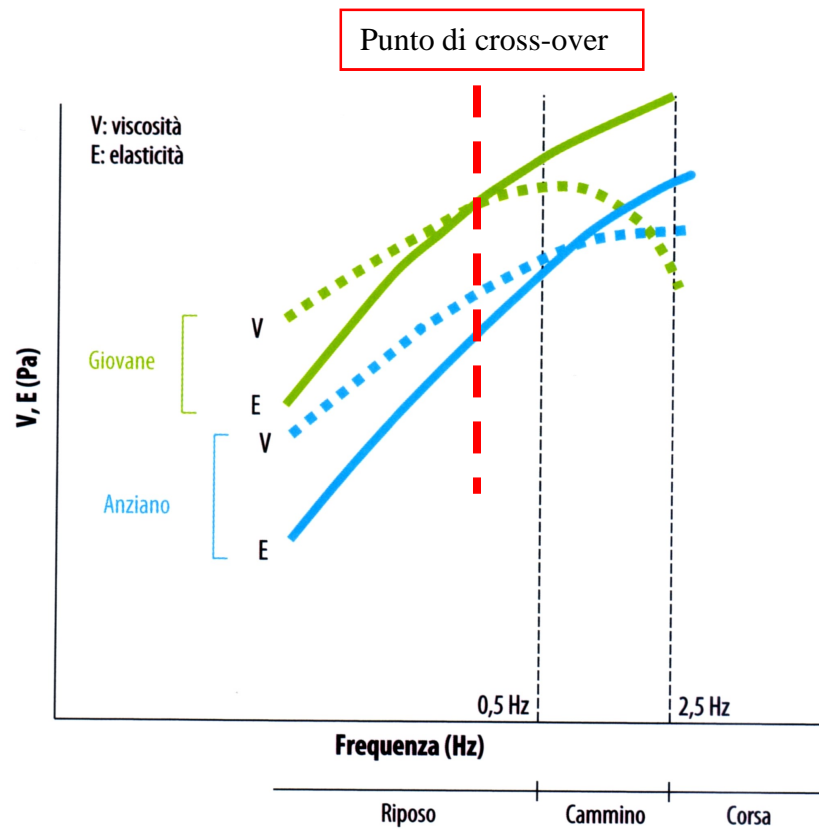
## **Viscosità:**

resistenza allo scorrimento relativo  
degli strati molecolari

# CARETTERISTICHE REOLOGICHE DEL L.S.

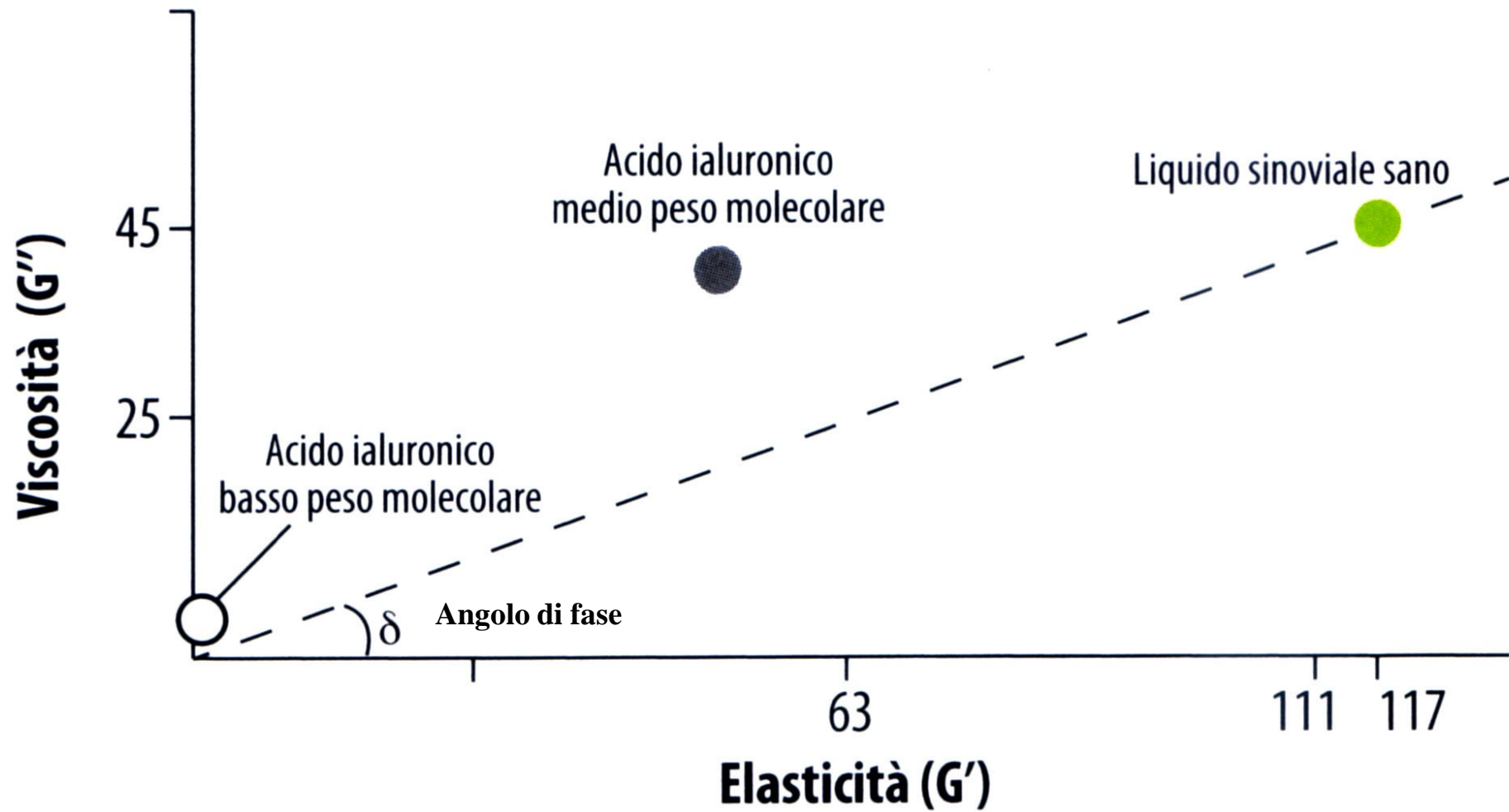
Le caratteristiche reologiche del L.S. si modificano in relazione alla frequenza delle sollecitazioni:

1. In condizioni di riposo è prevalentemente viscoso
2. All'aumentare della frequenza delle sollecitazioni diventa prevalentemente elastico e deformabile





## CARETTERISTICHE REOLOGICHE DEL L.S.



Source

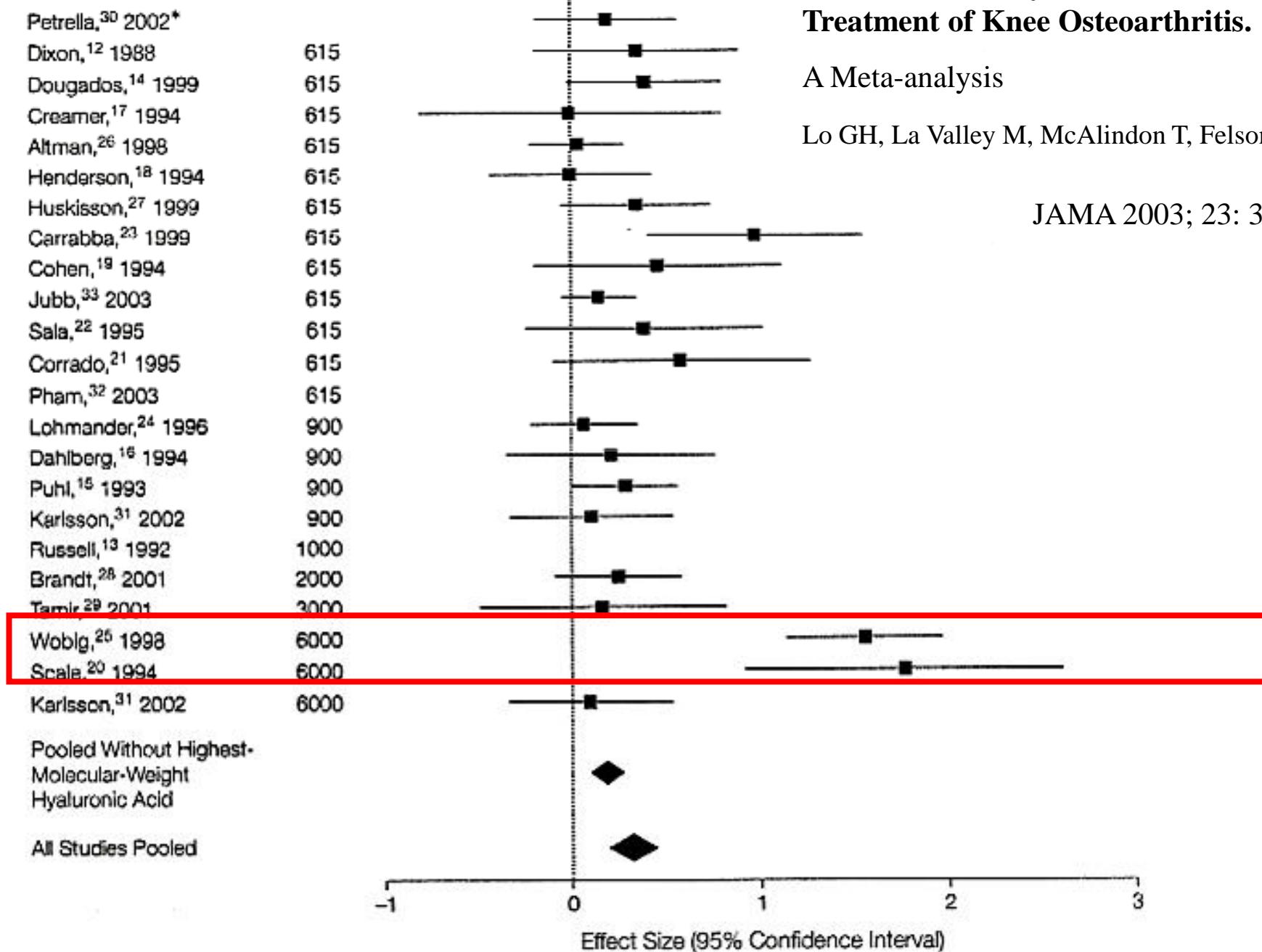
Hyaluronic Acid  
Molecular Weight, kDa

# Intra-articular Hyaluronic Acid in Treatment of Knee Osteoarthritis.

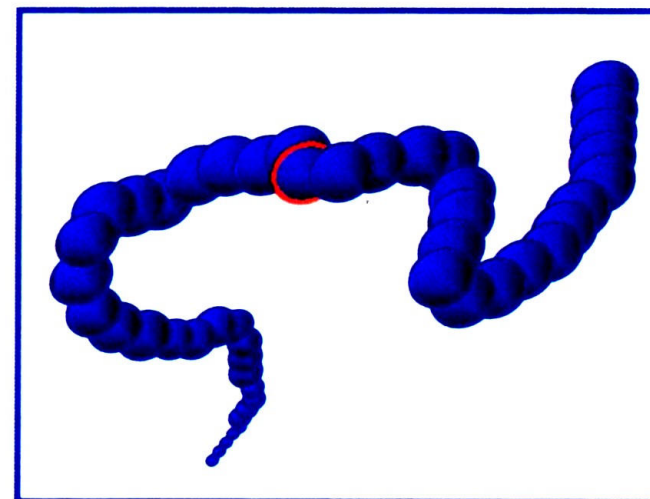
A Meta-analysis

Lo GH, La Valley M, McAlindon T, Felson DT

JAMA 2003; 23: 3115-21



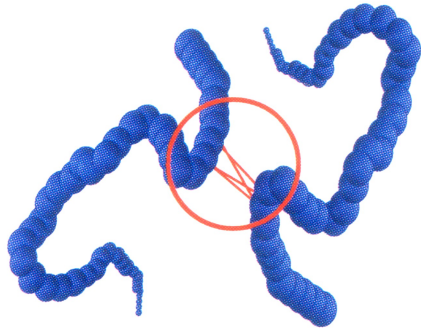
**Il peso molecolare di una molecola è la somma del peso di tutti gli atomi di cui è composta e si misura in Dalton**



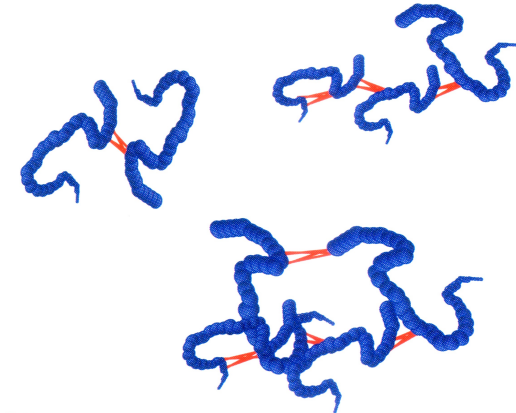
**Per molecole molto grandi, come l'acido ialuronico, è comodo ricorrere ai milioni di Dalton (MDa)**

**Il peso molecolare dell'acido ialuronico *lineare* varia tra gli 0,5 e i 3,6 milioni di Dalton**

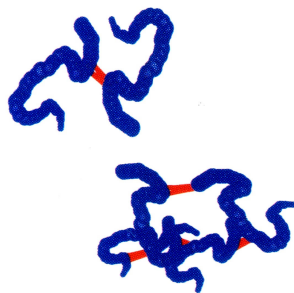
# TECNOLOGIA CROSS-LINK



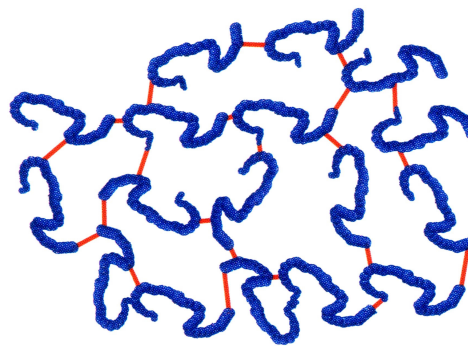
Legami covalenti uniscono tra loro le catene lineari di AI aumentandone il PM



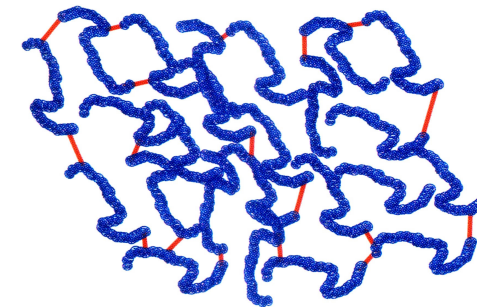
Utilizzando diversi tipi e quantità di legante è possibile ottenere un reticolo di AI di grandi dimensioni, in grado di cambiare stato fisico e diventare gel, in cui non è più misurabile il P.M.



Molecole ad alto peso molecolare



Gel



Hard gel

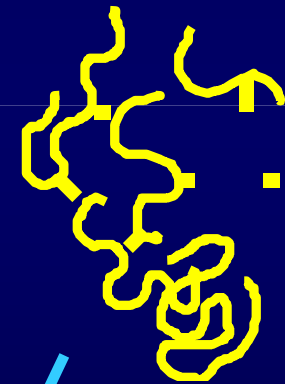
# Hylan G-F 20

- PM 6 milioni Daltons
- tempo di permanenza in situ: 1 sett
- Elastoviscosità molto vicina a quella del liquido sinoviale normale.
- Approvato dall'FDA (device).
- Schema posologico: 1 inf./sett per tre settimane consecutive.
- Buona tollerabilità.

**hylan A**  
fluid



**hylan B**  
gel



80%

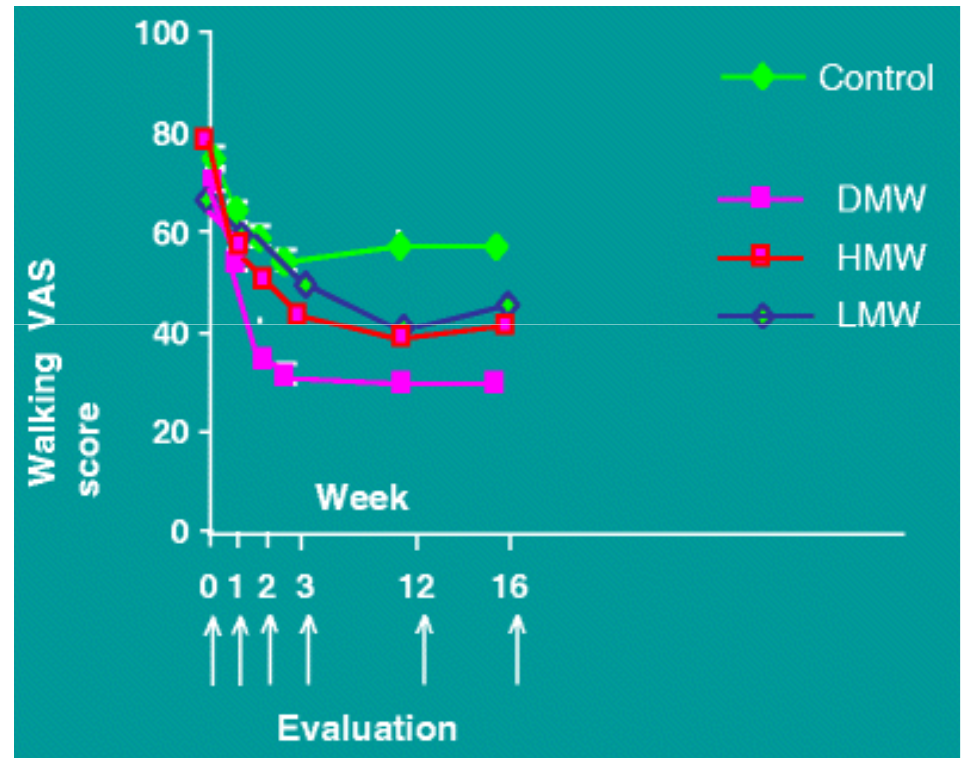
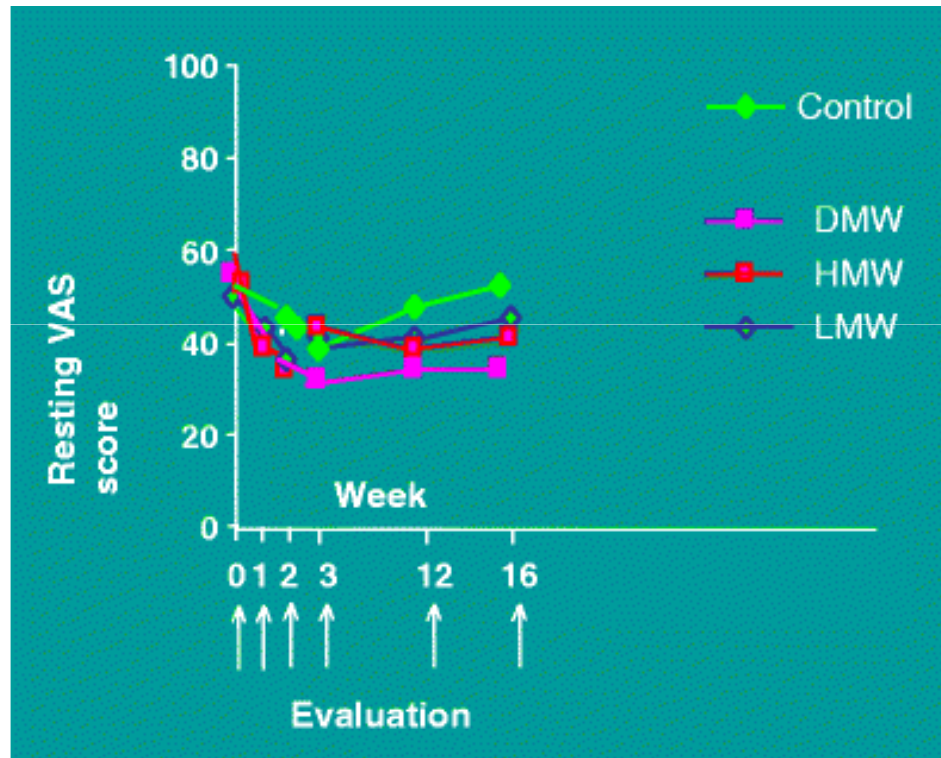
20%

**hylan G-F 20**

# Combining two hyaluronic acids in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Robert J. Petrella • Anthony Cogliano • Joseph Decaria

Clin Rheumatol (2008) 27:975–981



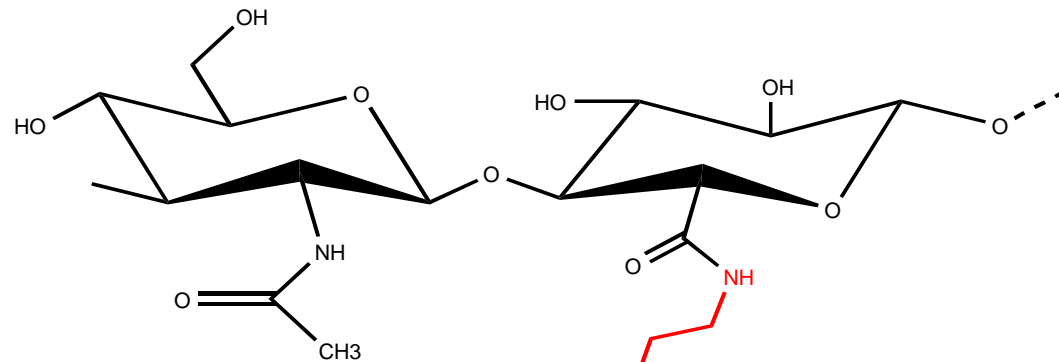
LMW: Low Molecular Weight (500-730 kDa – 2 mL)

HMW: High Molecular Weight (6 million kDa – 2 mL)

DMW: Dual Molecular Weight (0.7 mL LMW + 0.7 mL HMW)



# HYADD<sup>®</sup>4: la trasformazione chimica



**HYADD<sup>®</sup>4**

(Esadecilammide parziale di HA)

**Proprietà intellettuale:**

EP 1095064

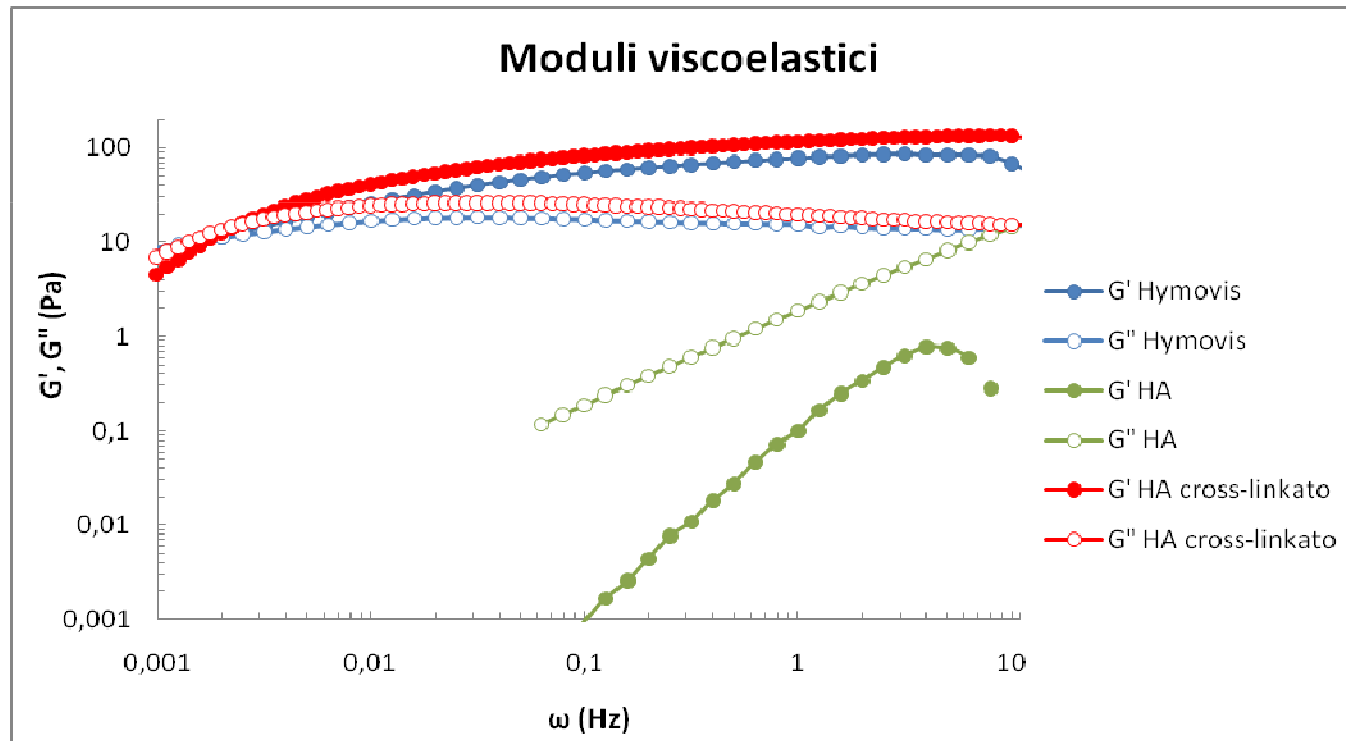
EP 1853279

- Peso molecolare inalterato (500÷700 kDa)
- Bassissimo grado di modifica: 2÷3 % molare
- Struttura chimica ben caratterizzata
- Solubile in soluzioni fisiologiche dopo trattamento termico

Catena idrofobica

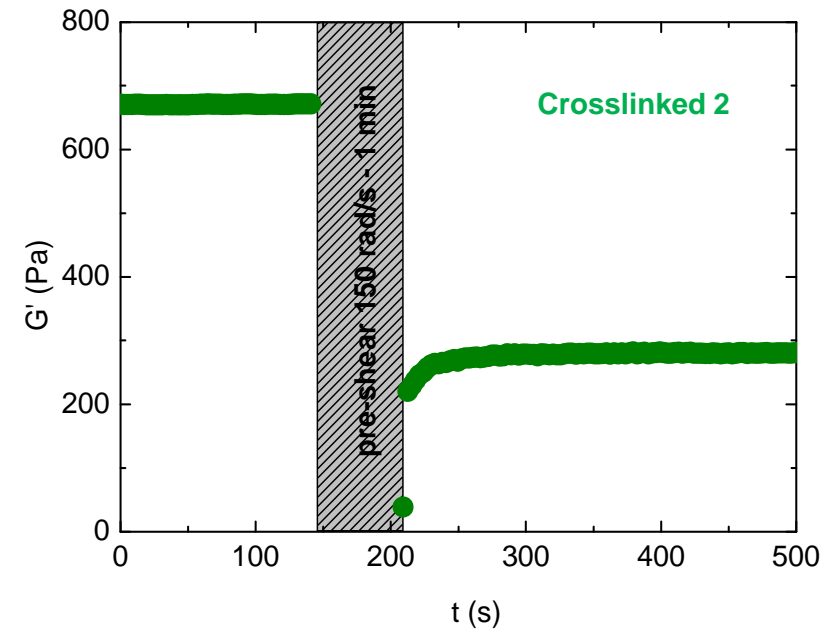
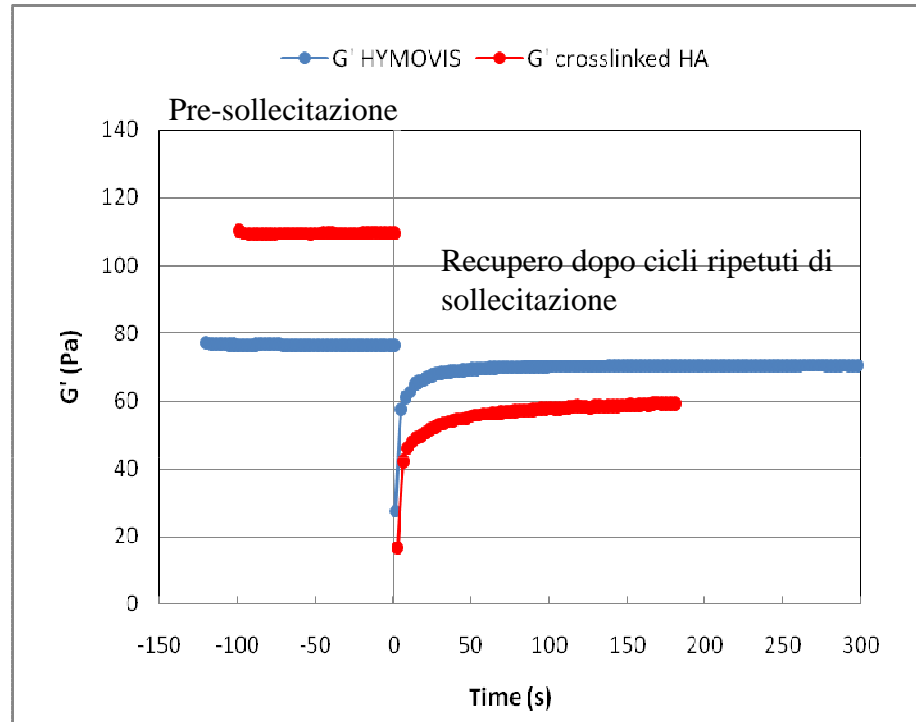
# HYMOVIS® vs. HA: viscoelasticità

- HYMOVIS®: modulo elastico  $G'$  e viscoso  $G''$  2-3 ordini di grandezza superiori a quelli di HA non modificato (e a quelli del liquido sinoviale)
- HYMOVIS®: carattere elastico predominante in tutto il range di frequenze osservate, specie in quelle a cui il liquido sinoviale è sottoposto durante attività normali e sportive ( $0.1 \div 5 \text{ Hz}$ )<sup>2</sup>



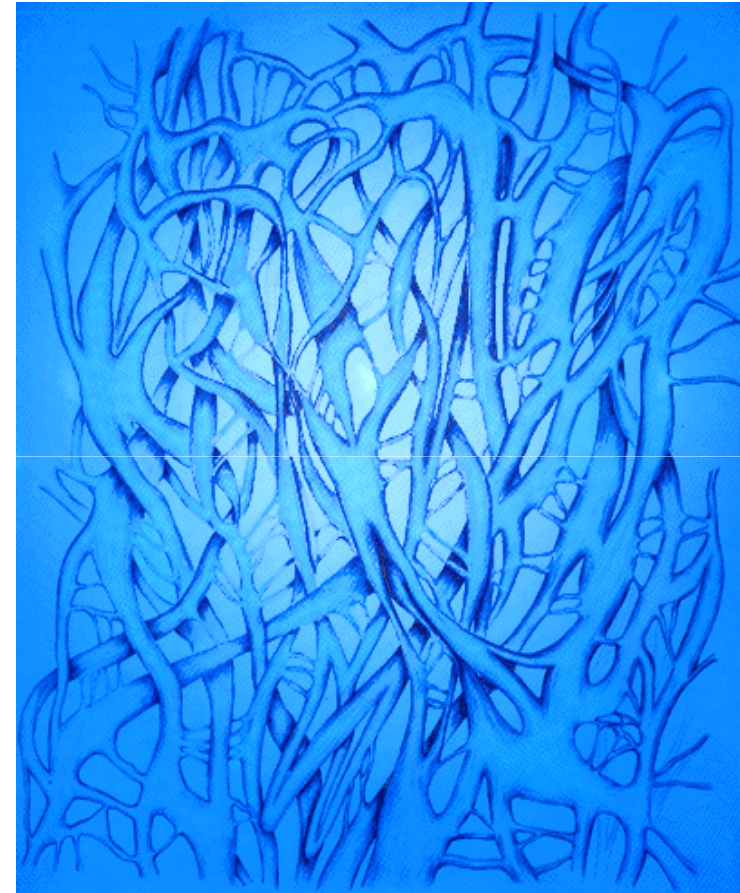
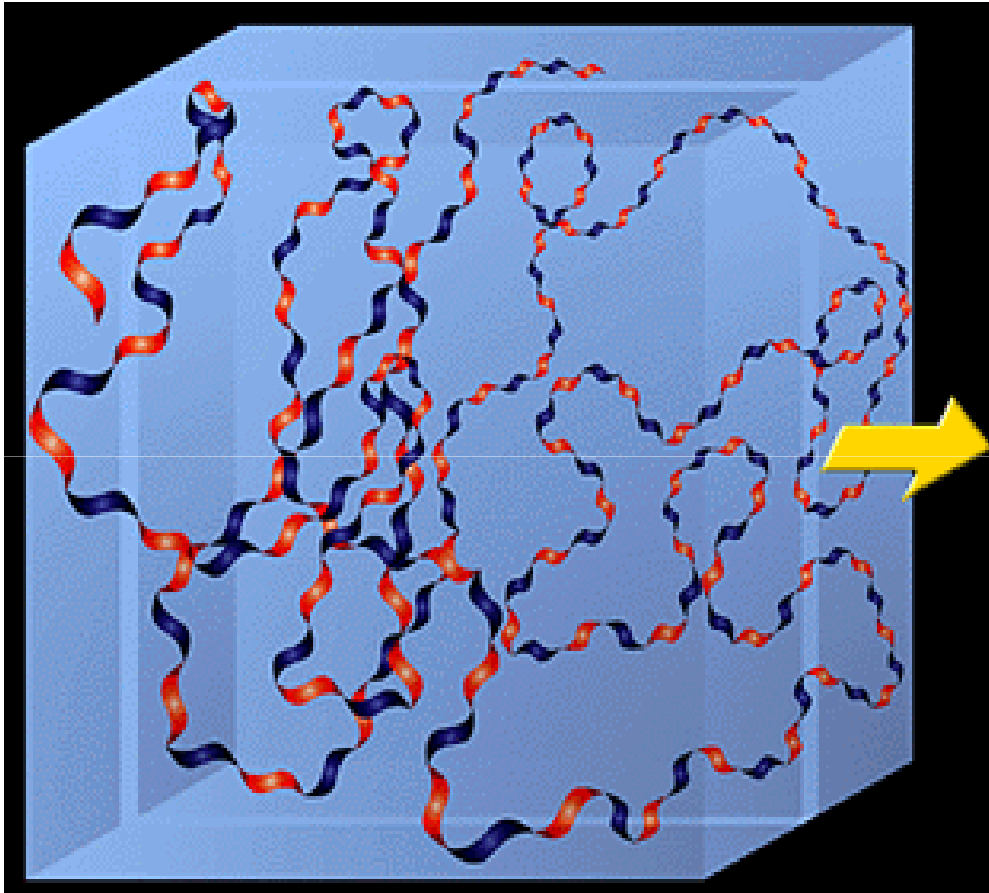
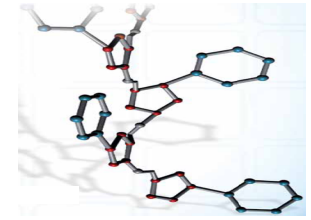
# Recupero di struttura - confronto

## MODULO ELASTICO



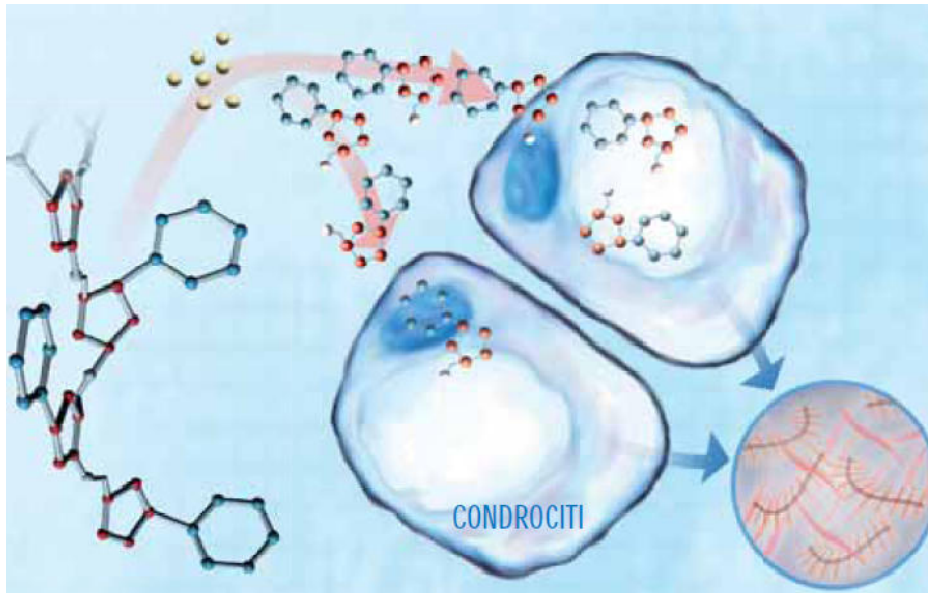
A differenza dei rigidi crosslinkati chimici di HA, le interazioni reversibili che stabilizzano il “*reticolo mobile*” permettono un completo recupero della struttura 3D del gel (e, perciò, della sua elasticità) dopo stress meccanici ripetuti<sup>2</sup>

# Polinucleotidi (PN)



I PN sono **macromolecole altamente idrofile** in grado di legare grandi quantità di acqua e di riorganizzare la loro struttura orientando e coordinando le molecole d'acqua per formare **un gel** tridimensionale.

# Polinucleotidi (PN)

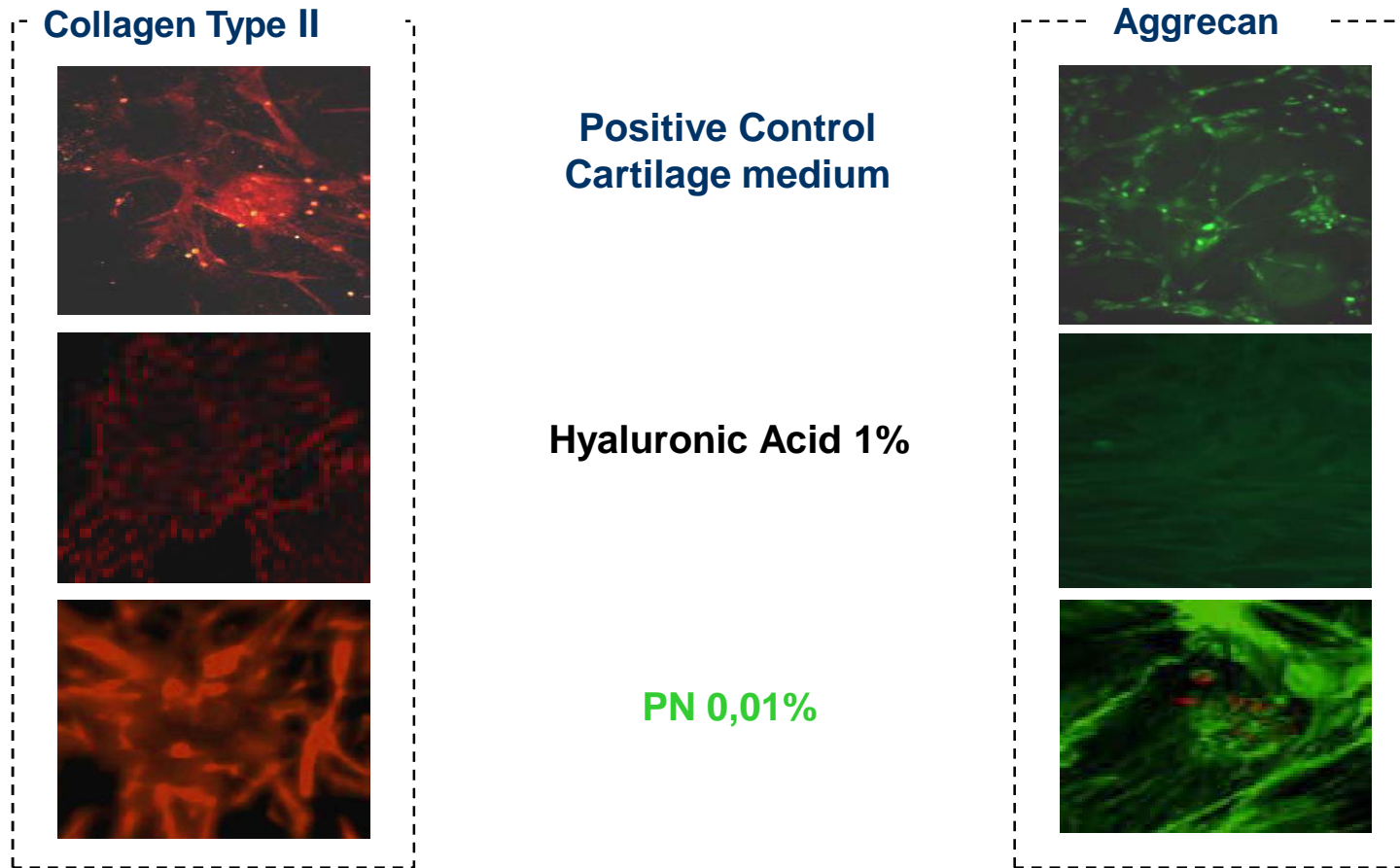


Azione  
rigenerativa

I derivati della degradazione enzimatica di catene di polinucleotidi (nucleotidi semplici, nucleosidi, basi azotate) sono fisiologicamente presenti in ambiente extra-cellulare e **sono substrati utili per i condrociti** dai quali vengono utilizzati per **favorire la sintesi della matrice extra-cellulare**.

Effetti di una preparazione a base di polinucleotidi (Condrotide™) su condrociti isolati umani mantenuti in coltura.  
*Studio in vitro*

# Effetti dei P.N. su condrociti umani in coltura



L'analisi immunoistochimica dopo due settimane di trattamento ha mostrato che Condrotide è in grado di indurre l'espressione di markers biochimici tipici della matrice extracellulare cartilaginea ialina, quali il collagene di tipo II e l'aggrecano. L'entità di questa induzione è risultata superiore rispetto al gruppo Acido ialuronico e simile al gruppo CT (controllo positivo condrogenico).



# *Terapia infiltrativa con acido ialuronico e suoi derivati (Indicazioni)*

*L'unica indicazione approvata dalla F.D.A. è la gonartrosi*

*Trials comparsi in  
letteratura in cui  
sono state trattate  
sedi e patologie  
diverse*

<i>Autore (anno)</i>	<i>Patologia</i>
Leardini (1988)	Spalla dolorosa
Migliore (2003)	Coxartrosi
Rovetta (1998)	Capsulite adesiva
Matsuno (1999)	Gonartrite reumatoide
Shibata (2001)	Periartrite scapolo-omeroale
Goto (2001)	Gonartrite reumatoide
Tanaka (2002)	Gonartrite reumatoide
Locati (2002)	Artrosi primaria della mano (IFP)

# **Hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis in all joints except the knee: what is the current evidence?**

Colen S, Haverkamp D, Mulier M, van den Bekerom MP.

University Hospitals Leuven, Department of Orthopaedic Surgery, Pellenberg, Belgium. sascha.colen@uzleuven.be

BioDrugs 2012 Apr 1;26(2):101-12.

**BACKGROUND:** The use of intra-articular hyaluronic acid (HA) is a well known treatment in patients with knee osteoarthritis (OA). HA is also used intra-articularly in the **metatarsophalangeal-1 joint, the ankle, the hip, the sacroiliac joint, the facet joints, the carpometacarpal-1 joint, the shoulder and the temporo-mandibular joint.** In this systematic review we include all prospective studies about the effects of intra-articular HA in the above-mentioned joints.

## **METHODS:**

A systematic review was conducted using databases including MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Clinical Trial Register, and EMBASE.

## **RESULTS:**

Compared with baseline, there is statistical evidence **for a positive effect of intra-articular HA.** **However, there is limited evidence HA is superior to placebo and no evidence that intra-articular HA is better than corticosteroids or other conservative therapies.**

## **CONCLUSION:**

Our recommendation for future research is that one should focus on adequately powered randomized trials comparing HA treatment with other types of intra-articular or conservative treatment.

# *Terapia intra-articolare dell'artrosi con acido ialuronico e suoi derivati*

## *Indicazioni*

- Sintomatologia clinica e semeiotica articolare che non rendano indicata l'esecuzione di un'artroscopia
- Pazienti con sintomi clinici correlabili all'OA che non abbiano risposto ad altre misure farmacologiche e non farmacologiche (calo ponderale, esercizio terapeutico, modificazioni delle attività abituali)
- Grading radiologico moderato
- Versamento articolare modesto o assente
- Buona risposta clinica ad un ciclo precedente di infiltrazioni (con beneficio soggettivo di almeno 6 mesi)
- Artrosi in fase algica, con grading radiologico severo, in cui l'intervento di sostituzione protesica è controindicato o rifiutato dal paziente (preparati ad alto PM? Gel di polinucleotidi?)

# *Terapia intra-articolare dell'artrosi con acido ialuronico e suoi derivati*

## *Controindicazioni*

- Scomparsa della rima articolare
- Gravi malallineamenti (deformità in varismo/valgismo)
- Versamento articolare consistente con carattere “infiammatorio” del L.S.
- Reazioni da ipersensibilità al prodotto

# *Terapia intra-articolare dell'artrosi con acido ialuronico e suoi derivati*

## *Raccomandazioni*

L'efficacia clinica dipende dal corretto posizionamento dell'ago

L'accuratezza dell'infiltrazione è compresa, in diversi studi, tra il 50 ed il 70%

Maggiore accuratezza con aghi lunghi almeno 5 cm

Diametro dell'ago: almeno 20 G

# *Terapia intra-articolare dell'artrosi con acido ialuronico e suoi derivati*

## *Effetti indesiderati*

Reazioni locali lievi-moderate in circa il 3% dei casi

Reazioni locali gravi (artrosinoviti acute) rare (più frequenti  
con prodotti cross-linked?)

Reazioni sistemiche molto rare

**grazie!**