

Dicembre 2016

# THERAPEIA

monografie

## Supartz® sodio ialuronato

Razionale di impiego terapeutico  
mediante ciclo di tre infiltrazioni  
nell'osteoartrosi del ginocchio  
e nella periartrite della spalla

**Alessandro De Ponti**

Divisione di ortopedia IRCCS  
Ospedale San Raffaele, Milano

Un composto consolidato  
nel trattamento infiltrativo  
dell'osteoartrosi

Peso molecolare:  
un fattore determinante  
sull'efficacia clinica

Spalla e ginocchio  
le sedi con il maggiore  
beneficio clinico

Dimostrata efficacia  
del trattamento  
con tre infiltrazioni

# THERAPEIA

monografie

Dicembre 2016

direttore responsabile  
Giuseppe Draetta

progetto grafico  
Enzo De Paola

stampa  
Bozzi Multimedia, Milano

© Sinapsis Editore  
Milano

[sinapsis@sinapsis.it](mailto:sinapsis@sinapsis.it)

L'Editore avrà piacere di concedere  
i diritti per eventuali riproduzioni  
a chi ne farà richiesta.



Estratto a cura di **mom** a sostegno dell'attività professionale del medico  
con il medico - per il paziente

# Acido ialuronico (Supartz®)

## Razionale di impiego terapeutico mediante ciclo di tre infiltrazioni nell'osteoartrosi del ginocchio e nella periartrite della spalla

Alessandro De Ponti

Divisione di ortopedia IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

### Sommario

L'acido ialuronico è il principale costituente del liquido sinoviale e della cartilagine, dove svolge un importante ruolo di regolazione dell'omeostasi articolare. In condizioni naturali, è un polimero metabolicamente attivo, coinvolto in processi di comunicazione, migrazione e differenziazione cellulare.

Somministrato per via infiltrativa, l'acido ialuronico esercita un'azione di ripristino della elastoviscosità, di lubrificazione e di shock absorber. In questo modo svolge un'azione condroprotettiva, nonché probabilmente anche antinfiammatoria e analgesica.

Il peso molecolare condiziona il migliore risultato clinico, essendo i composti a peso molecolare medio-elevato (500-2.000 kDa) quelli dotati di migliore efficacia.

La letteratura sull'impiego terapeutico è ormai dotata di adeguate evidenze.

L'acido ialuronico è raccomandato dalle principali società scientifiche di reumatologia per l'efficacia nel controllo del dolore e nel miglioramento funzionale.

Dopo l'impiego consolidato nell'osteoartrosi del ginocchio, aumentano le evidenze nel trattamento della periartrite della spalla.

Già vistosamente efficace dopo una somministrazione intrarticolare, il ciclo di terapia prevedeva convenzionalmente cinque somministrazioni a distanza di una settimana. Nuove evidenze cliniche nonché criteri di praticità sembrano indirizzare oggi più favorevolmente verso un ciclo di tre infiltrazioni a distanza di una settimana.

La prima citazione in letteratura dell'acido ialuronico si deve a Karl Meyer e John Palmer che, nel 1934, scrissero sul *Journal of Biological Chemistry* di un insolito polisaccaride del peso molecolare di 450 Da, estratto dal vitreo di bovino. Essi coniarono quindi il nome di acido ialuronico, in quanto derivato dal vitreo (*hyalos*) che è ricco di acido uronico [Meyer e Palmer 1934]. Va precisato che a quell'epoca i mucopolisaccaridi (cui l'acido ialuronico appartiene) erano già noti.

Negli anni successivi lo stesso Meyer e altri ricercatori isolarono l'acido ialuronico da vari organi di animali, riscontrandolo nel liquido sinoviale e nel cordone ombelicale. In seguito venne dimostrata la sua capacità di aumentare la permeabilità del tessuto connettivo, proprietà dovuta a uno specifico enzima in esso contenuto, chiamato ialuronidasi.

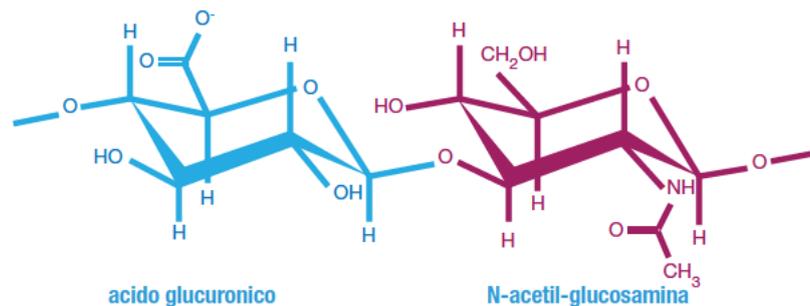
Il primo studio clinico sull'acido ialuronico è del 1943: Balazs e Piller osservarono che la sostanza intercellulare del tessuto connettivo della sinovia contiene mucina viscosa che può sostituire la mucina danneggiata del ginocchio. Ragan e Mayer nel 1949 pubblicarono un lavoro nel quale descrivevano la presenza di acido ialuronico nel liquido sinoviale di pazienti con artrite reumatoide.

La prima rappresentazione molecolare sufficientemente precisa della molecola si deve a Ogston e Steiner, che nel 1951 ne descrissero la configurazione sotto forma di un elicoide irregolare.

Negli anni '50 e '60 furono condotti numerosi studi clinici per l'impiego clinico dell'acido ialuronico, dapprima sull'animale e in seguito anche sull'uomo, dando così l'avvio alla raccolta di evidenze che hanno in seguito portato il composto all'attenzione dei ricercatori e quindi al diffuso utilizzo terapeutico.

**Figura 1**

La formula di struttura dell'acido ialuronico, nelle sue due componenti fondamentali: acido glucuronico e N-acetil-glucosamina.



La composizione chimica (**figura 1**) dell'acido ialuronico umano è stata esattamente definita: si tratta di un glicosaminoglicano complesso composto di diverse unità disaccaridiche (D-glucuronato  $\beta$ 1, 3-N-acetilglucosamina- $\beta$ 1,4) con un peso molecolare variabile fra 100 e 10.000 kDa in funzione del tessuto [Tammi 2002].

La sua distribuzione nel corpo umano è molto ampia, anche se è prevalentemente localizzata nella matrice extracellulare e nei fluidi corporei. Rappresenta il maggiore costituente del liquido sinoviale e della cartilagine, dove svolge un importante ruolo di regolazione dell'omeostasi articolare.

All'interno della cavità articolare, l'acido ialuronico è sintetizzato prevalentemente dalle cellule sinoviali di tipo B. Le molecole tendono ad aggregarsi in formazioni macromolecolari estensive, conferendo pertanto tipiche proprietà di resistenza e viscoelasticità [Ghosh 2002].

In condizioni di adeguata idratazione, la complessa molecola dell'acido ialuronico costituisce una struttura dotata di proprietà viscoelastiche; durante i movimenti articolari lenti, l'acido ialuronico si comporta come un fluido viscoso, mentre nei movimenti veloci agisce come struttura elastica assorbendo l'impatto meccanico [Curran 2010].

L'acido ialuronico prende parte direttamente a diversi processi fisiologici che vanno ben al di là di un suo ruolo strutturale passivo come matrice del tessuto connettivo. L'acido ialuronico è coinvolto infatti in processi di comunicazione, migrazione e differenziazione cellulare, nella regolazione della matrice extracellulare e nell'attivazione del metabolismo di diverse strutture cellulari [Khabarov 2015].

L'acido ialuronico non è una molecola inattiva del tessuto connettivo, ma un polimero metabolicamente attivo, con una emivita di 1-30 settimane nelle articolazioni. In un giorno, circa 5 grammi di acido ialuronico vengono sintetizzati ed eliminati dal corpo di un uomo di 70 kg: tale quantitativo è pari a un terzo del totale di acido ialuronico presente nell'organismo.

## Proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche

La somministrazione esogena intrarticolare di acido ialuronico, detta viscosupplementazione, riconosce un'azione biodinamica individuabile in due momenti e processi diversi in sede articolare (**tabella 1**):

1. azione biomeccanica: si realizza inizialmente dopo l'iniezione locale di acido ialuronico di adeguato peso molecolare con un ripristino della elastoviscosità, nonché delle proprietà fisiologiche di lubrificazione e di shock absorber proprie del liquido sinoviale;
2. azione fisiologica, che persiste nel tempo: legandosi a recettori specifici (ialoaderine), l'acido ialuronico può moderare diverse funzioni cellulari, fra cui la migrazione, la proliferazione e l'endocitosi.

L'azione condroprotettiva dell'acido ialuronico si attuerebbe attraverso l'inibizione della degradazione cartilaginea, nonché

mediante un'azione riparativa e pro-trofica. Viene anche ammessa un'azione analgesica legata a un rivestimento dei terminali nocicettivi [Gomis 2007].

L'azione antalgica diretta viene spiegata anche attraverso la riduzione di sostanze endogene, in particolare la bradichinina, e le prostaglandine, indotta dalla somministrazione dell'acido ialuronico di adeguato peso molecolare [Gotoh 1988]. In particolare, l'azione biodinamica prima citata è condizionata in misura rilevante dal peso molecolare dell'acido ialuronico.

In un modello proposto [Smith e Ghosh 1987] di legame fra molecole di acido ialuronico e recettori presenti sulla superficie dei fibroblasti, la condizione ottimale di legame è costituita dalle molecole di peso molecolare medio, ossia compreso fra 500.000 e 4 milioni di Da: questa è infatti la condizione in cui è più alto il numero di recettori stimolati simultaneamente.

**Tabella 1.** Effetti farmacodinamici della somministrazione intrarticolare di acido ialuronico [Curran 2010].

<b>Effetti biomeccanici</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>△ viscoelasticità del liquido sinoviale</li> <li>△ lubrificazione articolare</li> <li>● rivestimento della superficie articolare cartilaginea</li> </ul>
<b>Effetti analgesici</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▽ attività algogena neuromediata</li> <li>▽ dolore prostaglandina - o bradichinina-mediato</li> </ul>
<b>Effetti antinfiammatori</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▽ livelli di mediatori infiammatori (fra cui prostaglandina E2)</li> <li>▽ chemiotassi leucocitaria</li> <li>● downregulation TNFalfa</li> </ul>
<b>Effetti antiossidanti</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▽ specie ossigenoreattive</li> <li>● protezione contro il danno ossidativo</li> <li>● protezione del DNA contro il danno ossidativo</li> </ul>
<b>Effetti condroprotettivi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▽ rilascio di acido arachidonico dai fibroblasti</li> <li>● stimola la produzione di acido ialuronico endogeno e la biosintesi di componenti extra matrice</li> <li>● previene la penetrazione di fibronectina (mediante rivestimento superficiale sulla matrice cartilaginea)</li> <li>● protegge contro l'apoptosi condrocitaria</li> <li>● inibisce la degradazione cartilaginea (inibendo l'espressione del mRNA per il recettore del glitazone: PPAR gamma, peroxisome proliferator-activated receptor gamma)</li> <li>● inibisce l'attività fibrinolitica pericellulare mediata dal sistema di attivazione del plasminogeno</li> </ul>

Con molecole di acido ialuronico di peso molecolare basso (minore di 500mila Da), il rapporto fra molecole e siti recettoriali è sbilanciato e la biosintesi di acido ialuronico endogeno risulta solo debolmente stimolata.

Al contrario, molecole di peso molecolare elevato (maggiori di 4 milioni Da) non consentono un ottimale legame con i recettori, lasciandone molti sguarniti nella configurazione spaziale, riducendo in ultima analisi, anche in questo caso, lo stimolo alla biosintesi di acido ialuronico endogeno (figura 2).

Tale descrizione – ipotizzata circa trent'anni fa e rimasta fino a oggi un caposaldo concettuale sul ruolo dell'acido ialuronico nel trattamento dell'artrosi – riconduce all'osservazione secondo cui la sintesi di acido ialuronico in colture di fibroblasti ottenuti da membrane sinoviali è influenzata in misura significativa dalla concentrazione e dal peso molecolare dell'acido ialuronico presente nel mezzo di coltura (Smith e Gosh 1987).

L'acido ialuronico extracellulare esercita un effetto specifico sul metabolismo delle glicoproteine di superficie dei fibroblasti, che a loro volta aumentano la neosintesi di acido ialuronico. Tale effetto è maggiore nei fibroblasti provenienti da membrane sinoviali di articolazioni artrosiche.

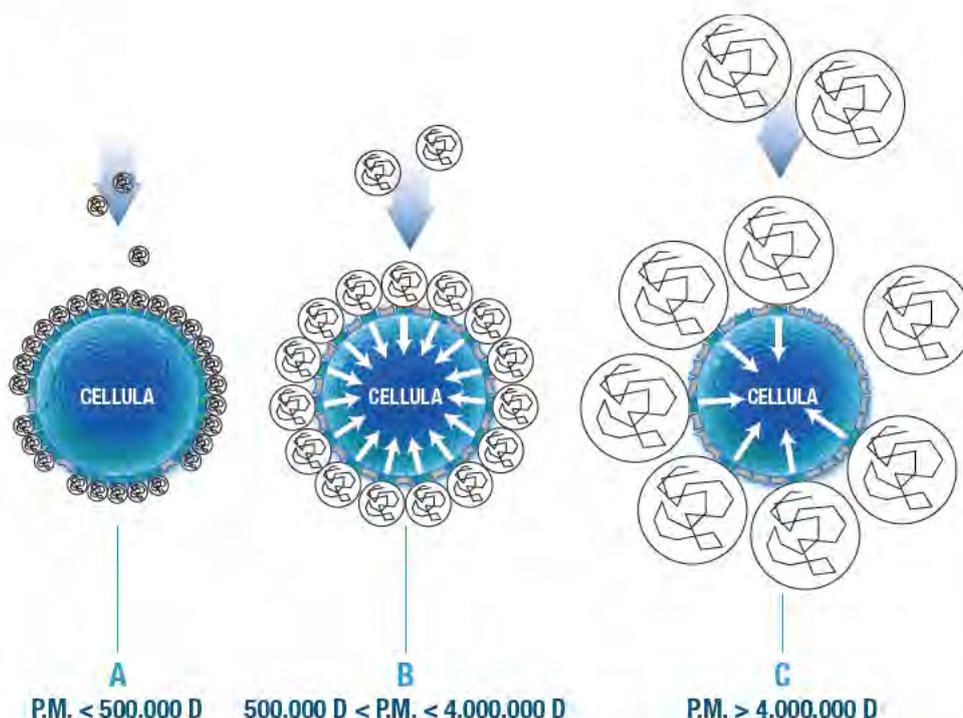
Non va trascurata peraltro, a sostegno del ruolo di condroprotezione dell'acido ialuronico, la rilevante e più volte riconosciuta azione antinfiammatoria. L'acido ialuronico svolge infatti un ruolo antiflogistico direttamente a livello intrarticolare, come dimostrato dalla riduzione di marcatori infiammatori come il condroitin 6 solfato (C6S), il condroitin 4 solfato (C4S), la prostaglandina E2 (PGE2); la riduzione di questi marcatori si accompagna all'aumento sinoviale di protocollagene-II-peptide C, indicativo di una neoproduzione di fibroblasti e di acido ialuronico endogeno [Ikeda 1998].

Per quanto riguarda le proprietà farmacocinetiche, si ricorda che questa monografia

**Figura 2**

Rappresentazione schematica dell'affinità con i recettori specifici dell'acido ialuronico in funzione del peso molecolare.

- A:** Le molecole di basso peso molecolare (<500 kDa) non riescono a colmare tutti i siti recettoriali; ne deriva una ridotta biosintesi di acido ialuronico endogeno.
- B:** Le molecole a peso molecolare medio (<500-4.000 kDa) hanno un ingombro sterico ideale: saturano in modo completo i recettori e inducono una efficace biosintesi di acido ialuronico endogeno.
- C:** Nel caso di peso molecolare alto (>4.000 kDa) l'ingombro sterico è eccessivo rispetto alla possibilità di saturare i recettori specifici; anche in questo caso, come in A, la biosintesi di acido ialuronico risulta difettosa.



fa riferimento esclusivamente alla somministrazione di acido ialuronico per via intrarticolare.

Nel coniglio, l'acido ialuronico mostra un'emivita di permanenza intrarticolare di 20 ore [dati FDA].

In un altro studio su primati, eseguito con acido ialuronico radiomarcato, dopo infiltrazione intrarticolare (ginocchio e articolazione temporo-mandibolare) il picco di concentrazione plasmatica è stato raggiunto dopo 48 ore, con una radioattività rilevata nel tessuto sinoviale dopo 72 ore [dati FDA].

La distribuzione di acido ialuronico radiomarcato con fluoresceina sulla membrana sinoviale (**figura 3**) è stata dimostrata già

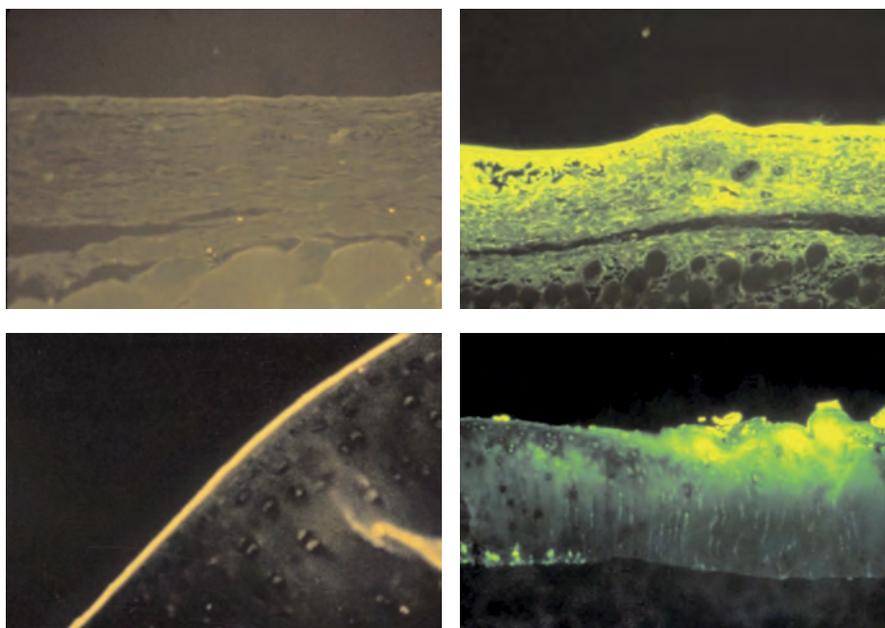
dopo un'ora dalla somministrazione, nonché la sua persistenza pressoché intatta anche dopo 6 ore [Gotoh 1998].

Il tasso di ritenzione locale dell'acido ialuronico dopo una singola somministrazione intrarticolare è pari al 43% dopo 24 ore. Tale tasso è superiore rispetto a quello degli steroidi idrosolubili, che scompaiono completamente dopo 24 ore. Livelli significativi di acido ialuronico si riscontrano inoltre nei tessuti periarticolari, nei legamenti, nella cartilagine articolare e nei menischi; inoltre non si evidenziano fenomeni di accumulo, né differenze genere-specifiche. Del tutto peculiare inoltre è l'elevata percentuale di composto eliminato per via respiratoria: ben l'82% (5% per via urinaria e 0.7% per via fecale), confermando quindi la virtuale assenza di fenomeni di accumulo in altri organi come il fegato o i reni [Sakamoto 1984].

**Figura 3**

**In alto:** tessuto sinoviale di ratto non trattato (a sinistra) e 6 ore dopo trattamento con acido ialuronico radiomarcato con fluoresceina.

**In basso:** il trattamento con acido ialuronico radiomarcato rimane limitato alla superficie in caso di membrana sinoviale sana (a sinistra). Se la cartilagine è degenerata, l'acido ialuronico penetra invece in profondità (a destra, 6 ore dopo somministrazione) (Gotoh).



## Studi clinici

Prima di citare nel dettaglio i principali studi clinici, va ricordato che in modelli preclinici di osteoartrosi precoce la somministrazione intrarticolare di acido ialuronico è risultata efficace nel prevenire la degenerazione cartilaginea [Yoshioka 1997].

L'iniezione di acido ialuronico, rispetto a placebo, previene le alterazioni morfologiche maggiori nonché quelle istologiche della cartilagine articolare e del tessuto sinoviale in modelli animali di osteoartrosi [Masuko 2009; Kikuchi 1999].

In un altro modello animale di osteoartrosi, il pretrattamento con acido ialuronico, rispetto a controlli non trattati, previene parzialmente la lesione cartilaginea mediata dalla fibronectina [Williams 1997].

Nell'uomo, i livelli di acido ialuronico aumentano del 18% rispetto al baseline alla quinta settimana nel liquido sinoviale dell'articolazione del ginocchio in 26 pazienti con osteoartrosi del ginocchio dopo il primo ciclo di trattamento con Supartz®, come dimostrato in uno studio randomizzato in aperto [Shimizu 1998].

Lo stesso studio ha evidenziato la riduzione dei livelli di metalloproteasi-9 (MMP-9) nella matrice del 53% nel gruppo trattato con acido ialuronico, mentre tali livelli sono rimasti invariati nel gruppo trattato con steroidi. Nel gruppo Supartz®, inoltre, sono rimasti intatti i livelli misurabili di condroitin-6-solfato e di condroitin-4-solfato, due cruciali componenti strutturali della cartilagine, responsabili della resistenza alla compressione.

## Efficacia

Numerose prove di efficacia sono state riportate in letteratura da studi di confronto fra acido ialuronico e steroidi per via infiltrativa, oppure in confronto con altre pre-

parazioni a base di acido ialuronico, nonché in studi non comparativi.

Ne sintetizziamo i dettagli dei principali.

— **Sun 2006: benefici persistenti per sei mesi** – Studio non comparativo condotto su 68 pazienti di età >65 anni con osteoartrosi del ginocchio monolaterale con evidenza sintomatologica e radiologica (stadio I-II secondo Ahlbäck).

Trattamento: cinque infiltrazioni di Supartz® in cinque settimane consecutive.

Il miglioramento dei parametri di efficacia si osserva a partire dalla prima settimana dopo la quinta infiltrazione di Supartz®, e persiste fino a sei mesi.

Risultati: miglioramento significativo nella valutazione soggettiva del dolore (scala VAS), nell'indice di Lequesne (figura 4), e in altri quattro parametri (test di stabilità su una gamba, function reach test, test cronometrato “up-and-go”, scala di equilibrio di Berg – tabella 2).

Tabella 2. Parametri funzionali di valutazione

<b>Single-leg-stance test (SLST)</b>	Il paziente, a occhi aperti, deve rimanere sulla sola gamba con artrosi del ginocchio. Si cronometra il tempo fino al nuovo appoggio, interrompendo comunque il test dopo 30 secondi.
<b>Scala di equilibrio di Berg</b>	Scala di 13 item che valuta soprattutto l'equilibrio statico. Test effettuabile solo da specialisti esperti. Punteggio: 0-20 sedia a rotelle; 21-40 deambulazione assistita; 42-56 autonomo. Specificità alta, sensibilità media
<b>Function reach test</b>	Misura la distanza fra lunghezza del braccio e massimo punto raggiungibile con lo stesso braccio sporgendosi in avanti su base fissa. Valori <15: rischio elevato di caduta; 15,1 – 25,4 rischio moderato
<b>Test cronometrico "up and go"</b>	Misura il tempo necessario per alzarsi dalla sedia, percorrere tre metri, tornare e risedersi. Test di facile somministrazione, di buona sensibilità e specificità.

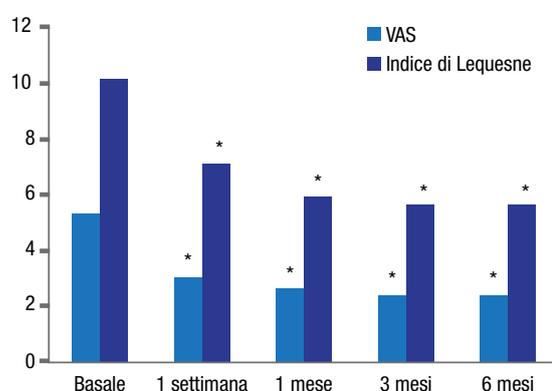


Figura 4

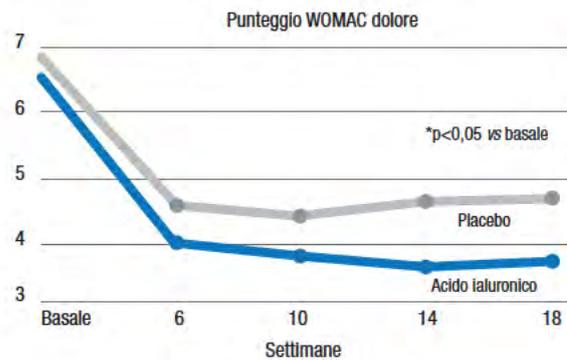
Andamento di due parametri di valutazione funzionale (VAS e indice di Lequesne) in seguito alla somministrazione intrarticolare di Supartz®. È evidente il beneficio sintomatologico, che persiste fino a sei mesi [Sun 2006].

— **Lohmander 1996: benefici nei pazienti anziani con artrosi medio-grave** - Sono i pazienti ultrasessantenni e con artrosi del ginocchio di gravità medio-grave a beneficiare maggiormente, secondo i risultati di questo studio, della terapia infiltrativa con acido ialuronico. La ricerca ha riguardato 240 pazienti trattati con acido ialuronico a peso molecolare medio (circa 1.000 kDa, Supartz®) mediante 5 infiltrazioni articolari nel ginocchio a frequenza settimanale. I migliori benefici, come anticipato, si sono osservati nei pazienti con più di 60 anni con un miglioramento significativo dei punteggi VAS per dolore e funzionalità, dell'indice algofunzionale di Lequesne, e della valutazione globale dell'esaminatore e del paziente stesso. L'indice di Lequesne è risultato migliorato di 3-5 punti a venti settimane dopo l'ultima somministrazione.

— **Day 2004: miglioramento clinico vs placebo** - Questo è uno studio multicentrico (17 centri), controllato contro placebo (soluzione salina) su un totale di 223 pazienti con osteoartrosi del ginocchio di gravità lieve-moderata. Il trattamento attivo è stato a base di acido ialuronico somministrato per cinque volte con frequenza settimanale. Il follow up è stato protratto fino a 18 settimane.

Il criterio fondamentale di valutazione è stato il punteggio WOMAC (Western Ontario and Mc Master University), valutato per entrambi i gruppi di trattamento all'inizio dello studio e alla settimana 6, 10, 14 e 18.

Le sottoscale WOMAC per dolore e rigidità sono risultate significativamente migliorate nel gruppo acido ialuronico; la significatività è apparsa al termine del ciclo di infiltrazioni. Nessun serio evento avverso è comparso in entrambi i gruppi (figura 5).



**Figura 5**

Valutazione del sintomo dolore nel follow up successivo a un ciclo completo di infiltrazioni intrarticolari (ginocchio) di acido ialuronico. Dopo un rapido miglioramento iniziale fino alla sesta settimana, il beneficio si mantiene costante fino al termine del follow up (Day 2004).

**Karlsson 2002: confronto acido ialuronico vs preparazione cross-linkata in tre somministrazioni** - Si tratta del primo studio in doppio cieco contro placebo che mette a confronto due diverse preparazioni di acido ialuronico: Supartz® verso una preparazione cross-linkata di acido ialuronico.

Sono stati trattati 210 pazienti ultrasessantenni con osteoartrosi del ginocchio con tre infiltrazioni a distanza di una settimana una dall'altra. Il follow up è stato di 52 settimane, quindi molto prolungato.

Criteri di valutazione: l'endpoint primario riguardava l'intensità del dolore da attività nelle prime 26 settimane e la durata del beneficio clinico per tutta la durata del follow up. Come endpoint secondario si consideravano parametri algofunzionali fra cui il dolore massimo a riposo, l'indice di Lequésne, il WOMAC e il punteggio SF-36. Quest'ultima scala di valutazione include 36 item (raccolti in 8 sezioni: vitalità, funzionamento fisico, dolore corporeo, percezione generale di salute, autonomia, funzionalità emotiva, autonomia sociale, salute mentale) che quantificano la percezione di salute del paziente, con particolare riferimento agli impedimenti indotti dall'artrosi. Il punteggio va da zero (massima disabilità) a 100 (massimo benessere).

I due composti di acido ialuronico utilizzati si sono rivelati equivalenti per via intrarticolare nel ridurre significativamente i parametri algofunzionali dopo 26 settimane e per una durata significativamente maggiore rispetto a placebo in tutto il follow up (figura 6).

Secondo gli autori, il meccanismo antidolorifico potrebbe essere dovuto allo stimolo, da parte dell'acido ialuronico, di neosintesi di acido ialuronico endogeno, nonché a un'azione di scavenger, riducendo l'infiammazione del liquido sinoviale. Inoltre risulterebbe migliorata la viscoelasticità dello stesso liquido sinoviale.

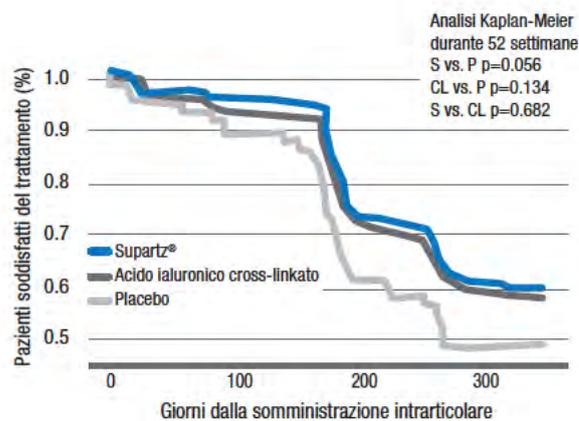


Figura 6

Miglioramento algofunzionale dopo somministrazione di due diverse preparazioni di acido ialuronico (a peso molecolare medio-alto, S, e in formulazione cross-linkata, CL) rispetto a placebo, P (Karlsson 2002).

Il miglioramento rispetto a placebo è ben evidente dopo la 26a settimana e persiste per tutta la durata del follow up (52 settimane).

### Shimizu 2010: biomarcatori specifici, confronto con cortisone

Anche questo studio si presenta con una sostanziale novità: è infatti stata presa in considerazione, come parametro di efficacia, la variazione dei biomarcatori articolari.

Gli autori hanno confrontato Supartz® e corticosteroidi (desametasone 4 mg) infiltrati in sede intrarticolare su 56 pazienti con osteoartrosi del ginocchio.

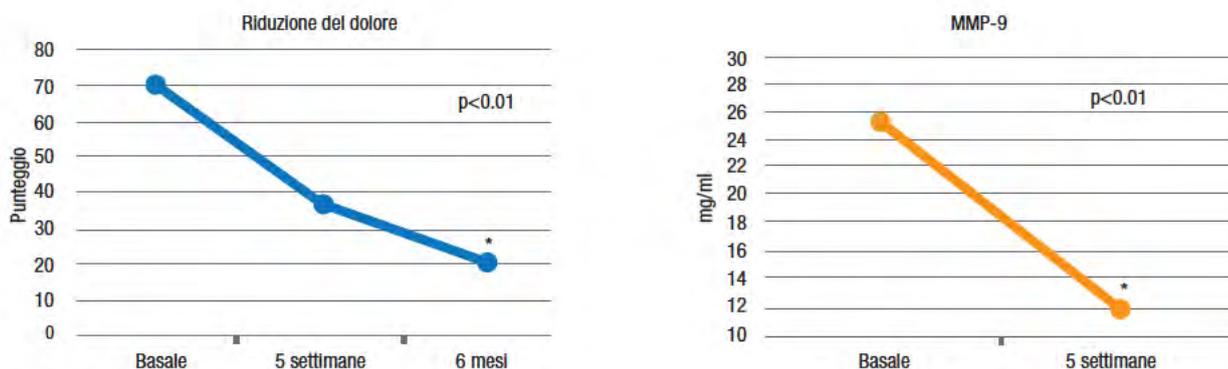
La valutazione clinica e biochimica è stata effettuata a 5 settimane e al termine del follow up (cinque mesi).

I marcatori considerati nel liquido sinoviale sono stati:

- livelli di acido ialuronico
- condroitin 6-solfato
- condroitin 4-solfato
- MMP-9 (metalloproteinasi di matrice)
- TIMP-1 (inibitore di metalloproteinasi tissutale)

Risultati: entrambi i gruppi di trattamento hanno ottenuto un significativo miglioramento sintomatologico e della valutazione dolore/inflamazione. Soltanto nel trattamento con acido ialuronico, però, si è osservato un aumento significativo del contenuto di acido ialuronico nel liquido sinoviale nonché una riduzione dei livelli di MMP-9, indicando un miglioramento dei parametri di infiammazione e degradazione tissutale (figura 7).

Gli autori concludono pertanto affermando che i due trattamenti (acido ialuronico e steroidi) hanno un'efficacia clinica comparabile, ma soltanto l'acido ialuronico sembra mostrare un effetto protettivo sulla cartilagine articolare e un effetto inibitore sul catabolismo della superficie articolare.



**Figura 7**

Il miglioramento clinico (riduzione del dolore persistente fino a 6 mesi, a sinistra) si accompagna a una riduzione dei marcatori infiammatori (MMP-9, a destra) (Shimizu).

**Ueno 1995: l'efficacia dopo tre infiltrazioni (ginocchio e spalla)** - I risultati di questo lavoro di ricerca sono molto importanti e costituiscono tuttora un riferimento fondamentale: l'investigazione clinica è stata condotta per 6 anni per l'artrosi del ginocchio, e per tre anni nella periartrite della spalla, per un totale di 9.023 casi raccolti da 675 diverse sedi cliniche.

Il trattamento è stato effettuato con acido ialuronico (Supartz®) per via intr articolare (ginocchio) o periarticolare (spalla).

Gli autori hanno dapprima considerato un generico tasso di miglioramento, risultato pari al 50.1% dopo tre infiltrazioni nel ginocchio e 77.0% dopo cinque (nella spalla rispettivamente 63.2% e 84.6%).

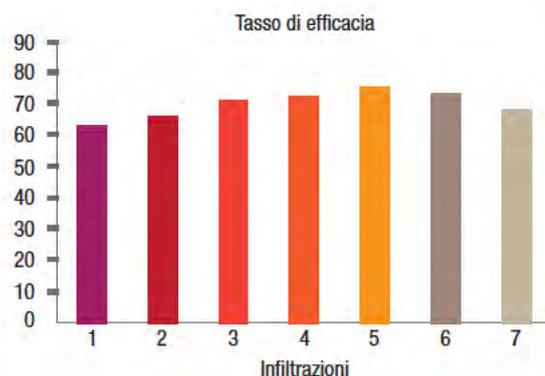
Ma un'analisi più accurata e clinicamente attendibile è quella relativa al tasso di efficacia clinica, che prende in considerazione soltanto i giudizi di "buon miglioramento" e "eccellente miglioramento".

Secondo questa modalità di valutazione, il tasso di efficacia clinica è stato ottenuto nel 72.6% dei pazienti con artrosi del ginocchio, e nel 78.1% nella periartrite della spalla (figura 8). Tale beneficio è risultato persistente per almeno un anno dall'ultima somministrazione. I migliori risultati sono stati osservati nei pazienti con patologia articolare di gravità lieve-moderata.

Lo schema di trattamento prevedeva un numero variabile di infiltrazioni, da una a più di dieci, a distanza di una settimana; il beneficio clinico peraltro è apparso clinicamente evidente dalla prima somministrazione ed è incrementata fino alla terza; ulteriori due somministrazioni hanno offerto soltanto un lieve beneficio aggiuntivo. Gli autori raccomandavano di "regolare il numero di somministrazioni sulla base della sintomatologia".

In termini di sicurezza, le reazioni avverse hanno riguardato lo 0.50% dei trattamenti nel ginocchio e l'1.2% nella spalla: si è trattato di lievi problemi di dolore in sede di iniezione e arrossamento e gonfiore locale, sempre risolti rapidamente senza alcuna conseguenza.

Ricercatori e pazienti sono stati anche invitati a giudicare l'utilità del trattamento, che è stato considerato utile o estremamente utile nel 70.3% (ginocchio) e nel 74.8% (spalla) [Ueno 1995].

**Figura 8**

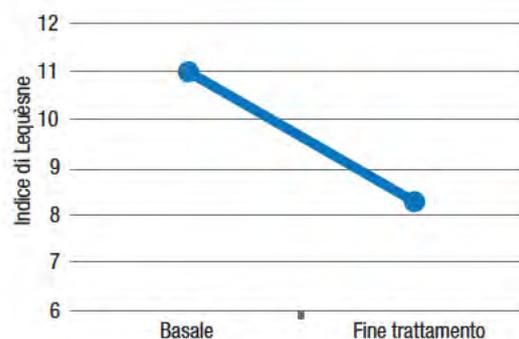
Tasso di efficacia (%) del trattamento infiltrativo con acido ialuronico (Supartz®) nell'osteoartrosi del ginocchio (7.262 casi). L'efficacia corrisponde a un giudizio di "buon miglioramento" o "eccellente miglioramento". Il risultato clinico ottimale si raggiunge dopo la terza infiltrazione, mentre le successive offrono soltanto un vantaggio aggiuntivo limitato [Ueno 1995].

**Strand 2006: analisi globale di cinque studi clinici** - Questo studio raccoglie i risultati di cinque diversi studi clinici, simili nel disegno, condotti su pazienti con osteoartrosi del ginocchio.

Tutti i cinque studi erano in doppio cieco, randomizzati, e mettevano a confronto acido ialuronico intrarticolare contro placebo (soluzione salina).

I pazienti studiati sono stati complessivamente 1.155, tutti con artrosi del ginocchio radiologicamente confermata, divisi in due gruppi numericamente simili di trattamento (acido ialuronico o placebo). L'età media era 61,8 anni, in prevalenza donne.

Risultati: il trattamento con acido ialuronico (Supartz®) riduce a tre mesi l'indice di Lequesne di 2.68 (figura 9). Tale dato corrisponde a un miglioramento clinico del 24%. Nessun evento avverso sistemico è emerso riferito al trattamento attivo. In qualche caso si sono osservate reazioni locali nel sito di iniezione, tutte di lieve entità e in misura uguale nei due gruppi.

**Figura 9**

Riduzione dell'indice di Lequesne di 2.68 punti nel corso del trattamento (valutazione globale media di cinque studi clinici, Strand 2006).

**Rolf 2006: tre somministrazioni/settimana nell'artrosi early stage**

L'aspetto più interessante di questo studio è la selezione di pazienti, il cui quadro di artrosi è iniziale. Consente quindi di valutare il ricorso alla terapia infiltrativa nelle fasi precoci dell'osteoartrosi, una modalità oggetto di specifica attenzione allo scopo di prevenire i danni degenerativi maggiori a lungo termine. L'artrosi iniziale di questi pazienti era stata precedentemente confermata su base artroscopica.

I pazienti arruolati in questo studio in doppio cieco sono 272, divisi in tre gruppi di trattamento mediante tre infiltrazioni successive a una settimana dall'altra: con acido ialuronico a medio peso molecolare (Supartz®, 1 milione Da), un altro acido ialuronico a peso molecolare alto (7 milioni Da) e placebo, iniettati per via intrarticolare.

Alla 26a settimana il beneficio clinico (pazienti senza sintomi) era analogo per le due preparazioni di acido ialuronico, con differenza significativa rispetto al placebo. Peralto alla settimana 26 il miglioramento della rigidità mattutina (parametro WOMAC stiffness) è risultato più intenso con Supartz® rispetto al composto di confronto (-18.1 rispetto a -10.5, p=0.015).

Nessun evento avverso rilevante è stato osservato con qualsiasi trattamento.

**Chou 2010: nella lesione incompleta della cuffia dei rotatori** - Nella comprensibile esigenza di ampliare l'indicazione clinica all'infiltrazione anche in altri distretti articolari e in condizioni diverse dalla degenerazione articolare, risulta di particolare interesse questo studio condotto su pazienti affetti da lesione della cuffia dei rotatori ma senza lesioni tendinee complete. I pazienti (totale di 51) sono stati trattati con acido ialuronico (Supartz®) intrabursale oppure con soluzione salina (placebo). Al controllo a 6 settimane, il trattamento attivo ha consentito una riduzione del valore della VAS dolore, con riduzione del punteggio da 6.36 a 4.76, e un miglioramento dell'indice di Constant, che passa da 61.64 a 70.04 (figura 10). Il follow up medio è stato di 33.1 mesi.

Alla fine dello studio - in doppio cieco - i pazienti del gruppo placebo avevano la possibilità, se richiesto, di sottoporsi al ciclo infiltrativo completo con acido ialuronico. In totale, quindi, i pazienti trattati con acido ialuronico sono stati 41: 25 del trattamento attivo iniziale, più 16 del gruppo placebo trattati con acido ialuronico dopo la fine del ciclo infiltrativo.

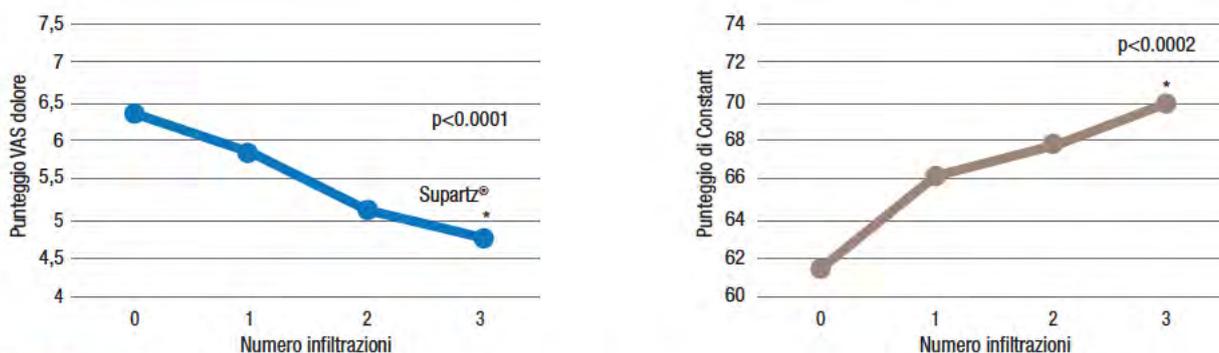


Figura 10

A sinistra andamento del dolore (misurato mediante punteggio VAS) dopo somministrazione periarticolare di acido ialuronico (Supartz®). È evidente il miglioramento clinico rispetto a placebo. Il picco dell'effetto antalgico si osserva dopo la terza somministrazione. A destra, parallelo miglioramento della funzionalità misurato come indice di Constant (Chou 2010).

## Tollerabilità

Gli aspetti di tollerabilità del trattamento infiltrativo con acido ialuronico sono stati in parte già citati nel corso della rassegna dei risultati clinici prima presentati.

In particolare Ueno, su una casistica di oltre 9.000 casi, ha riportato reazioni avverse nello 0.50% dei trattamenti infiltrativi del ginocchio e nell'1.2% della spalla: si è trattato in tutti i casi di lievi problemi di dolore in sede di iniezione e arrossamento e gonfiore locale, sempre risolti rapidamente senza alcuna conseguenza.

Strand, nella sua rassegna di cinque diversi studi clinici, ha evidenziato che un ciclo completo di trattamento con Supartz® nell'osteoartrosi del ginocchio è sempre ben tollerato.

Ampia documentazione sulla buona tollerabilità è contenuta nella documentazione richiesta dalla Food and Drug Administration per la registrazione del prodotto. [USFDA].

La sospensione del trattamento a motivo degli eventi avversi è avvenuto globalmente nell'1.8% dei pazienti trattati con Supartz® rispetto a placebo [Curran 2010].

Gli eventi avversi più comunemente registrati (figura 11) consistono in dolore lombare, dolore non specifico, reazioni in sede di infiltrazione, dolore in sede di infiltrazione, cefalea.

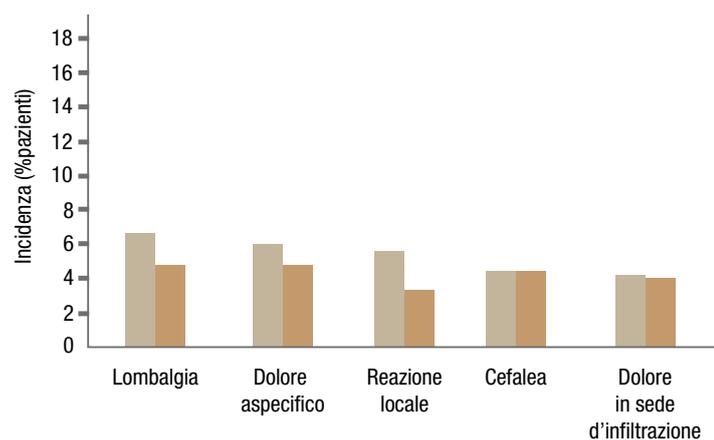
Come si può vedere, alcuni di questi disturbi indesiderati sono di incerta attribuzione causale all'infiltrazione.

Nessuno degli eventi avversi peraltro è stato mai considerato come serio e si è risolto spontaneamente al termine del ciclo di trattamento senza sequele.

Quanto ai possibili problemi di ipersensibilità, vanno riportati – nella review di Strand su cinque studi su Supartz® - cinque episodi di reazione allergica, contro tre nel gruppo placebo. Tali reazioni consistevano in due casi di rinite allergica, una manifestazione allergica cutanea del viso-collo, una cutanea in sede di avambraccio e ginocchio, e una non definita. Tutti questi eventi erano di entità lieve-moderata e nessuna ritenuta correlata al trattamento [Curran 2010].

Nessun caso di reazione anafilattica è stato descritto.

L'assenza di eventi avversi è stata riportata anche da Lazzaro in uno studio aperto su 40 pazienti con osteoartrosi del ginocchio di grado lieve-moderato (Kellgren-Lawrence 2-3) trattati con terapia infiltrativa con acido ialuronico per 5 settimane (1 infiltrazione/settimana) oppure terapia infiltrativa con il medesimo schema seguita da condroprotezione orale per 6 mesi (1 cp/die) [Lazzaro 2013].



**Figura 11**

Principali eventi avversi nel corso del trattamento con Supartz® (Curran).

## Posologia e somministrazione

Supartz® è approvato in diversi paesi del mondo, fra cui l'Italia, nel trattamento del dolore in pazienti con osteoartrosi del ginocchio non gestibile adeguatamente con la terapia conservativa o con analgesici semplici.

È somministrato per via intrarticolare in quantità di 2.5 mL, pari a 25 mg di acido ialuronico in soluzione fisiologica all'1%.

Il numero di infiltrazioni in un ciclo terapeutico completo è attualmente in corso di evoluzione. Cinque somministrazioni è il numero attualmente previsto (a distanza di una settimana una dall'altra), ma le indicazioni prescrittive ufficiali statunitensi segnalano che alcuni pazienti possono beneficiare di un ciclo di tre somministrazioni di Supartz®.

Come già evidenziato in letteratura, l'efficacia clinica ha un'evidenza immediata già dopo la prima somministrazione di acido ialuronico, ma cresce e si consolida dopo tre somministrazioni a cadenza settimanale. L'ulteriore somministrazione di due iniezioni intrarticolari può ampliare, anche se in misura limitata, la percentuale di pazienti rispondenti in misura adeguata al trattamento. L'aggiunta di infiltrazioni oltre la

quinta, come ben dimostrato da Ueno, non offre rilevanti vantaggi.

Anche Karlsson, come precedentemente descritto, afferma che "tre infiltrazioni articolari a intervalli di una settimana producono una riduzione pronunciata del dolore da carico, del dolore a riposo e del dolore massimo, oltre che dell'indice di Lequèsne e del punteggio WOMAC nel corso di un periodo di osservazione di 26 settimane".

La scelta del numero di somministrazioni viene quindi collocata fra tre e cinque, dove il numero minore può costituire una adeguata soluzione nel conto di buon risultato clinico associato a vantaggi pratici.

L'indicazione alle tre somministrazioni è intuitivamente preferibile nei pazienti più difficilmente convocabili in ambulatorio, allo scopo di potere garantire comunque un trattamento efficace completo e più gradito dal paziente stesso.

Va sempre raccomandato al paziente di evitare attività pesanti o stressanti sulle articolazioni almeno nelle 48 ore successive.

## Osservazioni particolari

Alcune riflessioni meritano di essere delineate con specifica chiarezza in relazione all'impiego clinico dell'acido ialuronico per via infiltrativa, in particolare su aspetti in corso di attuale dibattito o tuttora oggetto di possibile controversia in ambito clinico.

**Efficacia terapeutica** – Non è in discussione oggi il valore dell'acido ialuronico, il cui utilizzo intrarticolare è consolidato nella pratica clinica; la sua validità nel controllo del dolore e nel miglioramento funzionale è riconosciuta anche nelle raccomandazioni delle principali società scientifiche di reumatologia. La molecola è inclusa fra le sostanze capaci di avere un effetto di modificazione strutturale (Sysadoa: symptomatic slow-acting drugs for treating osteoarthritis) [EULAR 2003].

Numerose sono le dimostrazioni di efficacia riportate in letteratura da studi di confronto con steroidi per via infiltrativa, oppure in confronto con altre preparazioni a base di acido ialuronico, nonché in studi non comparativi.

L'efficacia clinica, corredata da un rischio molto basso di eventi avversi (in particolare l'assenza di effetti tissutali lesivi propri degli steroidi, oppure di quelli gastrolesivi connessi con l'assunzione orale di FANS), rende l'acido ialuronico un composto di netta preferenza nel trattamento dell'osteoartrosi.

### **Ruolo dell'acido ialuronico nel trattamento dell'artrosi del ginocchio**

Il ginocchio è notoriamente una delle articolazioni più colpite dalla degenerazione artrosica e con le maggiori conseguenze pratiche in termini di funzionalità e autonomia.

Lo scopo della gestione terapeutica dell'artrosi del ginocchio include innanzitutto il controllo del dolore, quindi il miglioramento della funzionalità articolare che attiene a una soddisfacente qualità di vita. Come per ogni terapia, il risultato clinico deve potersi ottenere con il minore carico di tossicità ed eventi indesiderati iatrogeni.

Il controllo dello stile di vita rimane sempre fondamentale e deve includere il calo ponderale, il ricorso a eventuali ausili per la deambulazione, gli esercizi fisiokinesiterapici.

Il corredo farmacologico è ampio: paracetamolo, COX2-inibitori, FANS sistemici e topici, glucosamina/condroitin solfato per via orale, e quindi i prodotti per via infiltrativa a base di steroidi o appunto acido ialuronico.

Le limitazioni legate ad alcuni di questi prodotti sono note e condizionano in molti casi la scelta e il risultato terapeutico. FANS e COX2-inibitori hanno un profilo di tollerabilità condizionato dalla gastrolesività, in particolare per trattamenti prolungati. Alcuni COX2-inibitori hanno evidenziato in passato problemi di tossicità cardiovascolare. Gli steroidi per uso intrarticolare sono efficaci nel trattamento del dolore a breve termine nelle fasi acute, ma pongono problemi di tossicità strutturale a medio-lungo termine.

Tali limitazioni giustificano pertanto l'interesse per i prodotti a base di acido ialuronico, che esibiscono analoga efficacia clinica a fronte di una tollerabilità globale simile a quella del placebo.

Le linee guida dell'American College of Rheumatology [ACR 2000] e della European

League Against Rheumatism [Jordan 2003] raccomandano l'impegno di acido ialuronico nell'osteoartrosi del ginocchio.

Non sempre le indicazioni di letteratura, in particolar modo le metanalisi, sono univoche negli outcome del trattamento infiltrativo con acido ialuronico. Va considerato che esistono formulazioni molto diverse fra loro a base di questa sostanza, in fatto di origine, metodi di produzione, peso molecolare, dosaggi, proprietà farmacologiche e cicli di terapia.

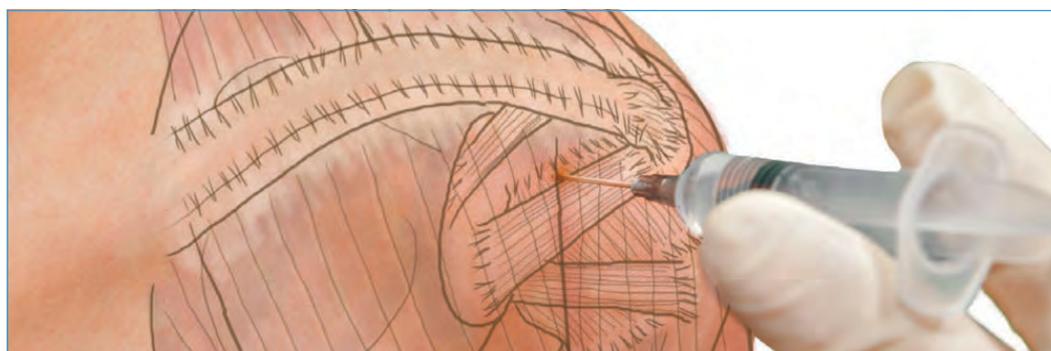
### **Ruolo dell'acido ialuronico nel trattamento della periartrite della spalla**

L'indicazione per l'impiego dell'acido ialuronico ha superato da tempo la semplice ipotesi scientifica, avendo ottenuto evidenze cliniche di particolare interesse, come lo studio prima citato di Chou.

riartrite nei quali ha dimostrato un tasso di efficacia (inteso come somma dei giudizi di "buon miglioramento" o "eccellente miglioramento") del 78.1% dopo tre somministrazioni [Ueno 1995].

L'impiego di acido ialuronico nella spalla è quindi giustificato e attende forse maggiori riconoscimenti formali per un utilizzo sistematico.

**Numero di somministrazioni** – Quanto al numero di somministrazioni per ogni ciclo, la tendenza è quella di praticare il numero minimo di infiltrazioni necessarie per garantire un adeguato e duraturo risultato clinico, tenendo conto anche dei criteri pratici relativi al paziente, limitandone i disagi e i possibili inconvenienti, garantendo la necessaria completezza e continuità terapeutica.



**Figura 12**

L'utilizzo dell'acido ialuronico nel trattamento della periartrite della spalla costituisce un'opzione ormai ben sostenuta dalle evidenze di letteratura.

L'aspetto rilevante di questo studio è l'impiego non tanto in un fenomeno degenerativo cartilagineo, quanto a carico della cuffia dei rotatori, pur senza lesioni tendinee complete. I risultati clinici ottenuti da Chou sono per certi aspetti sorprendenti, con una riduzione media della VAS da 6.4 a 5.1 nel corso di un lungo periodo di follow up, pari a 33.1 mesi [Chou 2010].

Questo risultato conferma quanto già osservato da Ueno su oltre 1.500 casi di pe-

Come del resto già segnalato dalle informazioni prescrittive ufficiali americane, "alcuni pazienti possono beneficiare di tre somministrazioni a intervallo settimanale".

Alcuni studi clinici evidenziano in modo diretto che le somministrazioni oltre la terza non aumentano in misura consistente il vantaggio sintomatologico.

Nella scelta del numero di somministrazioni vanno presi in considerazione

ovviamente altri fattori di ordine pratico, in particolare la necessità di riconvocare puntualmente il paziente per un numero di volte maggiore, comportando in questo modo possibili disagi nonché il maggiore rischio di perdita di compliance.

Il ciclo di tre somministrazioni si pone quindi come scelta terapeutica adeguata

per conciliare efficacia clinica con rispetto delle esigenze del paziente, oltre a una praticità di esecuzione e completamento del ciclo terapeutico efficace.

In un anno, tale ciclo è spesso sufficiente a garantire una adeguata copertura sintomatologica. In casi più difficili, si può considerare un ciclo semestrale (ossia due cicli l'anno).

## Conclusioni

Il ruolo dell'acido ialuronico nel trattamento dell'osteoartrosi mediante infiltrazione intrarticolare appartiene ormai alla migliore consuetudine clinica, ampiamente sostenuta dalla letteratura che ne offre ampie prove di efficacia e sicurezza, anche in confronto con l'altra abituale modalità di trattamento infiltrativo, ossia quella con steroidi.

Non è quindi in discussione tale ruolo terapeutico, che trova oggi indicazioni autorizzate nell'osteoartrosi del ginocchio e nella periartrite della spalla, ma che è intuibilmente destinato a trovare applicazione anche in altre sedi articolari.

Più attuali sono invece altri aspetti di dibattito correlati al trattamento infiltrativo con acido ialuronico.

Innanzitutto quello relativo al peso molecolare. Il termine "acido ialuronico" è di per sé incompleto se non corredato ad altre proprietà biodinamiche, in particolare riferite alle dimensioni delle proprie molecole.

Infatti, come già dimostrato da Smith e Ghosh nel 1987, le molecole di acido ialuronico si legano a specifici recettori presenti

sulla superficie dei fibroblasti, stimolando la biosintesi di acido ialuronico endogeno. Maggiore è il numero di legami realizzati, maggiore è l'effetto clinico.

Molecole di acido ialuronico di peso molecolare basso (minore di 500mila Da), non riescono – proprio per ragioni di insufficiente ingombro sterico – a colmare tutti i siti recettoriali.

Al contrario, molecole di peso molecolare elevato (maggiori di 2 milioni Da) non consentono un ottimale legame con i recettori, lasciandone molti sguarniti nella configurazione spaziale, riducendo in ultima analisi anche in questo caso lo stimolo alla neosintesi di acido ialuronico.

Ne consegue che la condizione ottimale di legame è costituita dalle molecole di peso molecolare medio, ossia compreso fra 500.000 e 4 milioni di Da: questa è infatti la condizione in cui è più alto il numero di recettori stimolati simultaneamente.

Un altro aspetto di recente dibattito riguarda il numero di infiltrazioni. La scelta del numero è legato innanzitutto a finalità di

migliore risultato clinico; ma è legato anche a ideali criteri di praticità, compliance, rispetto delle esigenze del paziente, rapporto costo/beneficio.

Sintetizzando i risultati della letteratura si può ragionevolmente affermare quanto segue:

- un adeguato risultato clinico, in termini di riduzione del dolore e ripresa funzionale, si ottiene dopo tre somministrazioni intrarticolari a distanza di una settimana (ci riferiamo ad acido ialuronico di peso molecolare medio-alto)
- la prosecuzione terapeutica con altre due infiltrazioni può portare un vantaggio variabile, ma in ogni caso contenuto
- infiltrazioni oltre la quinta non apportano alcun significativo ulteriore beneficio.

Molta della letteratura sviluppata fino a oggi riguarda studi effettuati con cinque somministrazioni, rappresentando quindi una sorta di riferimento. In realtà nuove osservazioni consentono di individuare nelle tre infiltrazioni uno schema di trattamento che concilia la migliore efficacia clinica con i criteri di praticità e compliance che attengono comunque alla migliore pratica clinica.

L'atteggiamento raccomandabile è quindi quello di preferire il ciclo di tre somministrazioni, seguito da una doverosa attesa prima di eventualmente ricorrere a ulteriori infiltrazioni.

In questo modo molti pazienti beneficranno del trattamento con un numero minore di convocazioni in ambulatorio, con i relativi inconvenienti, riservando ai soggetti con specifiche necessità il ricorso a un numero ulteriore di somministrazioni.

## Bibliografia

- American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum* 2000 Sep; 43 (9): 1905-15
- Chou WY, Ko JY, Wang FS et al: Effect of sodium hyaluronate treatment on rotator cuff lesions without complete tears: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Shoulder Elbow Surg* (2010) 19, 557-563
- Curran MP: Hyaluronic Acid (Supartz®): A Review of its Use in Osteoarthritis of the Knee. *Drugs Aging* 2010; 27 (11): 925-941
- Day R, Brooks P, Conaghan PG, et al. A double blind, randomized, multicenter, parallel group study of the effectiveness and tolerance of intraarticular hyaluronan in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2004 Apr; 31 (4): 775-82
- Gomis A et al: Nociceptive nerve activity in an experimental model of knee joint osteoarthritis of the guinea pig: effect of intra-articular hyaluronan application. *Pain* 2007 Jul; 130 (1-2): 126-36
- Gosh P, Guidolin G: Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol 32, No 1 (August), 2002: pp 10-3
- Gotoh S, Miyazaki K, Onaya J et al: Experimental knee pain model in rats and analgesic effect of sodium hyaluronate (SPH)]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 1988 Jul;92(1):17-27.
- Ikeda K: Changes in synovial fluid markers and clinical effects after intra-articular injection of sodium hyaluronate: with particular reference to the anti-inflammatory effect in terms of prostaglandin E2 concentration. Tokyo Women's Medical University. 1998;68:22-36
- Jordan KM, Arden NK, Doherty M et al: EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003 Dec; 62 (12): 1145-55
- Karlsson J, Sjogren LS, Lohmander LS: Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis: a controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2002 Nov; 41 (11): 1240-8
- Kendall FE, Heidelberger M, Dawson MH: A serologically inactive polysaccharide elaborated by mucoid strains of group a hemolytic streptococcus. *J. Biol. Chem.* 1937 118: 61.
- Khabarov VN et al: *Hyaluronic Acid: Production, Properties, Application in Biology and Medicine*. Wiley 2015
- Kikuchi I, Yamada H, Shimmei M: Effect of high molecular weight hyaluronan on cartilage degeneration in a rabbit model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1996 Jun; 4 (2): 99-110
- Lazzaro F: Studio sulla maggiore efficacia clinica della terapia infiltrativa intrarticolare con acido ialuronico di P.M.  $\geq$  1000 KDa nell'artrosi del ginocchio di grado lieve-moderato in associazione a condroprotezione orale. *GIOT giugno* 2013;39:1-10
- Lohmander LS, Dalén N, Englund G et al: Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre trial. *Hyaluronan Multicentre Trial Group. Ann Rheum Dis* 1996; 55:424-31.
- Masuko K, Murata M, Yudoh K, et al: Anti-inflammatory effects of hyaluronan in arthritis therapy: not just for viscosity. *Int J Gen Med* 2009; 2: 77-81
- Meyer K, Palmer J: The polysaccharide of the vitreous humor. *Journal of Biological Chemistry* 1934, 107, 629-634
- Rolf CG, Engstrom B, John Öhrvik J et al: A comparative study of the efficacy and safety of hyaluronan viscosupplements and placebo in patients with symptomatic and arthroscopy-verified cartilage pathology. *Journal of Clinical Research* 2005; 8: 15-32
- Sakamoto T, Mizuno S, Miyazaki K et al: Biological fate of sodium hyaluronate (SPH) (1) studies on distribution, metabolism and excretion of 14C-SPH in rabbits after intraarticular administration. *Pharmacometrics* 1984;28:375e87.
- Shimizu C, Yoshioka M, Coutts RD, et al. Long-term effects of hyaluronan on experimental osteoarthritis in the rabbit knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1998 Jan; 6 (1): 1-9
- Shimizu M, Higuchi H, Takagishi K et al: Clinical and biochemical characteristics after intra-articular injection for the treatment of osteoarthritis of the knee: prospective randomized study of sodium hyaluronate and corticosteroid. *J Orthop Sci* 2010 Jan; 15 (1): 51-6
- Smith MM, Ghosh P: The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatol Int*, 1987; 7:113-122.
- Strand V, Conaghan PG, Lohmander LS et al: An integrated analysis of five double-blind, randomized controlled trials evaluating the safety and efficacy of a hyaluronan product for intra-articular injection in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2006 Sep; 14 (9): 859-66
- Sun SF, Hsu CW, Hwang CW et al: Hyaluronate improves pain, physical function and balance in the geriatric osteoarthritic knee: a 6-month follow-up study using clinical tests. *Osteoarthritis Cartilage* 2006 Jul; 14 (7): 696-701
- Tammi MI, Day AJ, Turley EA: Hyaluronan and homeostasis: a balancing act. *J Biol Chem* 2002 Feb 15; 277 (7): 4581-4
- Ueno Y, Kuramoto K, Konno N et al: Nunmura T, et al. Investigation result of use after launch of ARTZ and ARTZ dispo. *Jpn Pharmacol Ther* 1995;23:2151e70.
- USFDA. Summary of safety and effectiveness data (Supartz). (available from URL: [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf/P980044b.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/P980044b.pdf))
- Williams JM, PlazaV, Hui F, et al: Hyaluronic acid suppresses fibronectin fragment mediated cartilage chondrolysis: II. In vivo. *Osteoarthritis Cartilage* 1997; 5 (4): 235-40
- Yoshioka M, Shimizu C, Harwood FL et al: The effects of hyaluronan during the development of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1997 Jul; 5 (4): 251-60