

Orazio De Lucia

Divisione e Cattedra di Reumatologia
Istituto Ortopedico G. Pini

Terapia infiltrativa con acido ialuronico: Hylastan SGL-80

Struttura e proprietà biomeccaniche dell'acido ialuronico nell'articolazione sana

L'acido ialuronico rappresenta un componente fondamentale dei tessuti connettivi dell'uomo e di altri mammiferi ed è costituito dall'aggregazione di unità disaccaridiche il cui numero determina la lunghezza della catena e, di conseguenza, il peso molecolare (PM) di una singola molecola di acido ialuronico. La completa ionizzazione delle unità polimeriche dell'acido ialuronico fa sì che un elevato numero di molecole di acqua possa interagire e complessarsi con esse, per diventarne parte integrante e conferire caratteristiche strutturali e reologiche uniche alla molecola.

Le catene di acido ialuronico presenti all'interno del liquido sinoviale di un'articolazione sana sono costituite, approssimativamente, da 12.000 unità disaccaridiche e hanno un peso molecolare medio di 6 milioni di Dalton (MDa).

L'acido ialuronico è il principale responsabile delle caratteristiche reologiche del liquido sinoviale, il cui ruolo principale è quello di proteggere l'articolazione dagli stress meccanici.

Le proprietà reologiche di una sostanza dipendono dalle caratteristiche chimiche/strutturali della sostanza stessa e, nel caso specifico dell'acido ialuronico, sono determinate dalle interazioni esistenti tra le diverse molecole e tra le differenti parti di una stessa molecola. Queste interazioni nascono e terminano con una frequenza dipendente dalla concentrazione delle molecole in soluzione, dalla temperatura e dalle sollecitazioni meccaniche a cui la soluzione è sottoposta. A basse concentrazioni (fino allo 0,03%), infatti, esistono degli spazi liberi che separano le molecole di ialuronato tra di loro e un'elevata distanza riduce le possibilità di interazione. All'aumentare della concentrazione (punto di saturazione), invece, le lunghe catene di ialuronato iniziano a sovrapporsi e rimangono "impigliate" l'una nell'altra.

Il liquido sinoviale è un fluido viscoso e le sue caratteri-

stiche viscoelastiche dipendono dal contenuto in acido ialuronico. A loro volta le proprietà reologiche dell'acido ialuronico dipendono dal peso molecolare e dalla sua concentrazione.

La struttura e la composizione dell'acido ialuronico sono tali da conferire al liquido sinoviale proprietà reologiche uniche. Infatti quest'ultimo è in grado di modificare il proprio comportamento mutando da viscoso a elastico all'aumentare delle sollecitazioni meccaniche. Grazie a questa caratteristica il liquido sinoviale permette all'articolazione di essere protetta nei confronti di ogni tipo di stress meccanico applicato, senza subire danni.

Quando l'articolazione è sottoposta a un movimento lento o senza carico, le catene di acido ialuronico hanno modo di allinearsi nella direzione del flusso e assumono le caratteristiche di un fluido viscoso, dissipando l'energia meccanica in calore. Quando l'articolazione è soggetta a impatti rapidi, invece, per esempio durante la corsa, le molecole di acido ialuronico non riescono ad allinearsi ed esibiscono un comportamento elastico, agendo quindi da *shock absorber*.

La natura viscoelastica del liquido sinoviale e lo studio del suo comportamento reologico al variare della frequenza delle sollecitazioni mostrano come in condizioni di riposo (basse frequenze, articolazione ferma) il liquido sinoviale è prevalentemente viscoso, all'aumentare della sollecitazione, viscosità ed elasticità si accrescono finché, superato il *cross-over point* (punto in cui si incrociano le due curve), l'elasticità diventa prevalente rispetto alla viscosità. Il *cross-over point* corrisponde a una determinata frequenza e può essere considerato una misura della protezione che il liquido sinoviale esercita sull'articolazione.

Nel giovane il *cross-over point* è praticamente immediato all'inizio del movimento, l'elasticità quindi prevale rapidamente sulla viscosità, garantendo da subito la protezione articolare e il corretto funzionamento dell'articolazione.

Nell'anziano il punto in cui si incrociano le curve è più spostato verso la frequenza della corsa, pertanto quando cammina il liquido sinoviale, seppur sano, è poco elastico e non in grado di proteggere l'articolazione come dovrebbe. Considerazioni analoghe possono farsi anche per l'osteoartrosi (Figura 1).

Biomeccanica dell'acido ialuronico nell'articolazione artrosica

L'osteoartrosi è la causa principale di dolore muscolo-scheletrico e di disabilità nella popolazione anziana. Essa può interessare tutte le articolazioni sinoviali e, fra queste, particolarmente frequente è la localizzazione al ginocchio. L'osteoartrosi è, infatti, una malattia causata dal sovrapporsi di eventi biologici ed eventi meccanici che comportano modifiche del microambiente articolare, ossia dell'insieme della cartilagine articolare, della membrana sinoviale e del liquido sinoviale. Le modifiche iniziali del processo si ritrovano a carico della cartilagine articolare, la cui superficie diventa irregolare, con formazione di fessure ed erosioni. Col passare del tempo le alterazioni diventano sempre più importanti e la patologia assume tutte le caratteristiche di una condizione cronica i cui segni clinici principali sono il dolore e la disabilità funzionale dell'articolazione.

La presenza di citochine pro-infiammatorie, radicali liberi e metalloproteasi modifica il microambiente articolare, influenzando il metabolismo dei sinoviociti di tipo B, responsabili della produzione di acido ialuronico. Di

conseguenza, la biosintesi di acido ialuronico risulta ridotta sia in termini di concentrazione che di peso molecolare. Nel liquido sinoviale sano, infatti, l'AI è costituito da catene lineari con peso molecolare medio di 6 milioni di Dalton e con una concentrazione di circa 3-4 mg/ml, mentre nell'articolazione artrosica il peso molecolare scende a 1,9 milioni di Dalton e la concentrazione si riduce a 1,5 mg/ml. Essendo l'acido ialuronico il principale responsabile delle caratteristiche reologiche del fluido sinoviale, si assiste a una riduzione della viscoelasticità del liquido intra-articolare, con compromissione della lubrificazione e della protezione della cartilagine articolare nei confronti di stress meccanici.

Oltre all'artrosi, esistono anche altre condizioni che possono compromettere la fisiologica funzionalità dell'articolazione sinoviale. Fattori quali l'età, traumi, fattori genetici possono innescare meccanismi che portano a una riduzione delle proprietà viscoelastiche del liquido sinoviale che, per ciò che concerne l'acido ialuronico, significa riduzione della concentrazione e del suo peso molecolare.

Razionale d'uso della terapia infiltrativa con acido ialuronico

È apparso quindi evidente da lungo tempo che ripristinare localmente le adeguate quantità e la fisiologica qualità di acido ialuronico che nell'articolazione artrosica risulta significativamente modificata, possa costituire un trattamento utile a reintegrare quanto più possibile una situazione simile a quella fisiologica e dare sollievo dai principali sintomi della patologia osteoartrosica: dolore e disabilità funzionale.

L'azione dell'acido ialuronico non si limita alla correzione delle proprietà reologiche del liquido sinoviale e a un'azione di protezione dei capi articolari dagli stress meccanici (viscosupplementazione) tipica degli acidi ialuronici ad alto peso molecolare o cross-linkati ma, come mostrano i dati di letteratura, all'efficacia del trattamento contribuiscono anche altre proprietà di questa molecola. È riconosciuta, infatti, l'importanza del legame dell'acido ialuronico alla proteina denominata CD44, coinvolta nella biosintesi de novo di acido ialuronico, un effetto anti-infiammatorio con riduzione delle citochine pro-infiammatorie (IL- β , TNF- α , IL-8, MMP-1, PGE2) e aumento delle anti-infiammatorie (TIMP-1), nonché un effetto anti-ossidante con riduzione delle quantità di radicali liberi dell'ossigeno. Tali azioni vengono generalmente definite con il termine di "viscoinduzione", sono svolte principalmente dagli acidi ialuronici a basso peso molecolare e spiegherebbero come mai l'effetto della viscosupplementazione duri molto più a lungo del tempo di permanenza dell'acido ialuronico nell'articolazione.

Prodotti per la terapia infiltrativa intrarticolare

Il trattamento dell'osteoartrosi attraverso l'infiltrazione intra-articolare, può avvalersi di diversi prodotti, rag-

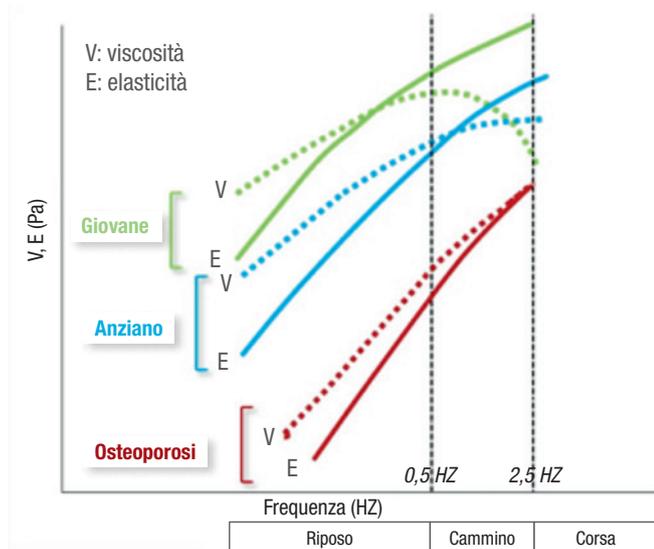


Figura 1. Nell'articolazione sana il liquido sinoviale è prevalentemente elastico. In una persona anziana o in corso di osteoartrosi, la diminuzione della concentrazione e del peso molecolare dell'acido ialuronico, determinano una variazione delle proprietà reologiche del liquido sinoviale e una minore protezione dell'articolazione dagli stress meccanici.

gruppabili in tre grandi categorie: i cortisonici, che trovano il loro impiego d'elezione nel breve periodo e nelle fasi più spiccatamente infiammatorie della patologia, l'acido ialuronico, più indicato quando l'articolazione è "asciutta" (cioè libera da segni di flogosi) e per un utilizzo a lungo termine, e infine altri trattamenti sempre a uso intra-articolare ma di natura diversa dalle due precedenti. Tra queste tre macro categorie, la prima e la terza sono costituite da pochi prodotti e rappresentano la tradizione (la prima) e la frontiera (la terza) della terapia infiltrativa. La seconda, cioè quella relativa ai prodotti a base di acido ialuronico è invece quella più eterogenea e ricca di marchi e prodotti anche molto diversi tra loro (Figura 2).

A differenza dei cortisonici, l'acido ialuronico è considerato un trattamento sicuro nel lungo periodo, infatti, il suo impiego nel trattamento dell'osteoartrosi è inserito nelle raccomandazioni dell'EULAR (European League Against Rheumatism) proprio con questa modalità di trattamento.

Prodotti a base di acido ialuronico

Molti sono i prodotti a base di acido ialuronico presenti in commercio che differiscono per il loro peso molecolare, la loro concentrazione, il metodo di produzione.

Al fine di fare chiarezza all'interno di quest'ampia ed eterogenea categoria e creare le basi per un uso dei prodotti correlato alle loro peculiarità, una prima grande distinzione da fare è quella fra acidi ialuronici cross-linkati e lineari (ovvero NON cross-linkati).

Questi ultimi, i lineari, sono stati i primi AI a essere utilizzati e commercializzati e sono costituiti da catene lineari di AI immoificate. Queste molecole, cioè, una volta estratte dalle creste di gallo o dalle colture batte-

riche, si ritrovano tal quali nel prodotto finito. Tra questi prodotti possiamo identificare 2 sottogruppi sulla base del loro peso molecolare e del numero di infiltrazioni per ciclo terapeutico. Gli AI cross-linkati, invece, sono più recenti e sono caratterizzati dalla creazione, nella fase produttiva, di legami crociati (*cross-link* appunto) tra più molecole di AI lineari. Questi legami crociati sono, cioè, ponti trasversali che uniscono insieme più catene con l'obiettivo di creare macromolecole di AI aventi maggiore dimensione, PM più alto, e, di conseguenza, una maggiore permanenza nell'articolazione (Figura 2).

Prodotti a base di acido ialuronico con PM variabile fra 0,5-1,2 MDa

Questi prodotti sono stati i primi a essere messi in commercio e tra di essi si trovano 3 prodotti classificati come farmaci, mentre, tutti gli altri, sono dispositivi medici. Questo perché prima del 1998 la normativa prevedeva per questo tipo di sostanze la registrazione come farmaco; nel 1998, invece, la normativa è cambiata e adesso tutti i prodotti a base di acido ialuronico con finalità intrarticolare devono essere registrati come dispositivi medici.

L'effetto principale dell'acido ialuronico a basso peso molecolare consiste nella viscoinduzione, cioè la capacità della molecola di attraversare la membrana sinoviale, e ripristinare il metabolismo delle cellule sinoviali con normalizzazione della biosintesi dell'acido ialuronico endogeno da parte dei sinoviociti.

Altro aspetto peculiare di questa classe di prodotti è che hanno uno schema di somministrazione che prevede 5 infiltrazioni, a distanza di 1 settimana una dall'altra, per ottenere un effetto che si protrae per 3/6 mesi.

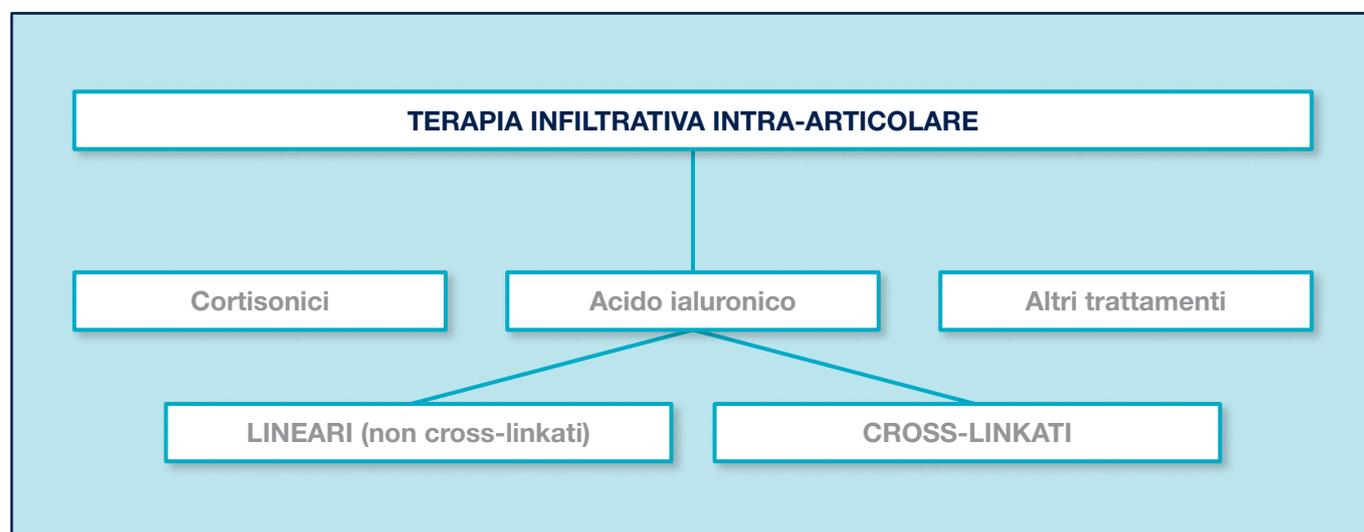


Figura 2. I prodotti per la terapia infiltrativa intrarticolare.

Prodotti a base di acido ialuronico con PM variabile fra 1,3-3,6 MDa

Sempre considerando il numero di infiltrazioni per ciclo terapeutico e il range di peso molecolare, è possibile individuare un'altra categoria di prodotti al cui interno rientrano gli acidi ialuronici lineari il cui peso molecolare è compreso tra 1,3 e 3,6 MDa (valore massimo a oggi raggiungibile da un punto di vista industriale per un prodotto non cross-linkato), caratterizzata da uno schema di somministrazione di 3 infiltrazioni a distanza di 1 settimana una dall'altra, con un effetto che si protrae per 6 mesi. Il loro meccanismo d'azione, analogamente a quelli a basso PM, può essere riconducibile a un'azione prevalente di viscoinduzione: ovvero l'interazione con i recettori dell'acido ialuronico e la conseguente stimolazione dei sinoviociti a produrre acido ialuronico de novo.

Prodotti a base di acido ialuronico cross-linkato

L'acido ialuronico cross-linkato rappresenta la categoria di acidi ialuronici sviluppata più recentemente rispetto alle forme lineari. La tecnologia del *cross-linking* consiste nella formazione di legami chimici fra le singole catene di AI che genera prodotti con proprietà fisiche diverse rispetto a quelle di partenza. Nel caso dell'acido ialuronico, questa tecnologia ha permesso di aumentare il PM e, di conseguenza, il tempo di permanenza nell'articolazione, nonché le proprietà reologiche del prodotto finito. Infatti, modulando la tecnica di *linking*, è possibile ottenere prodotti con differente PM e con proprietà viscoelastiche differenti. Più in generale, un *cross link* a bassa densità genera polimeri prevalentemente viscosi, un *cross link* a densità intermedia permette di ottenere prodotti con elevata elasticità e resistenza, mentre un elevato grado di *cross link* porta all'ottenimento di materiali che possono essere molto duri. Grazie a un blando uso del *linking* si è arrivati a sintetizzare acidi ialuronici con PM del tutto simile a quello del liquido sinoviale (6 MDa), aumentando il grado di *linking*, invece, è stato possibile ottenere gel polimerici di dimensioni ancora maggiori e distinguibili in *soft-gel* e *hard-gel*, a seconda della densità delle maglie che compongono il prodotto. Il cambiamento di stato da liquido a gel è dovuto alla perdita dell'individualità delle singole molecole e alla formazione di un reticolo tridimensionale dotato di elasticità intrinseca in cui l'acido ialuronico non ha più un PM, ma va a essere parte integrante del reticolo.

L'attività dell'acido ialuronico cross-linkato si esplica essenzialmente attraverso la viscosupplementazione, che si traduce a sua volta in vari effetti complementari: ripristino delle proprietà viscoelastiche del liquido sinoviale, recupero dell'omeostasi ambientale dell'articolazione, ripristino della funzionalità articolare, controllo della sintomatologia dolorosa.

Quest'ultima azione antalgica può essere riconducibile all'effetto "cuscinetto" dell'acido ialuronico cross-linkato che attenua l'attività delle fibre afferenti nocicettive della capsula articolare.

Il vantaggio principale di questi prodotti è il minore numero di somministrazioni necessarie per ottenere l'effetto benefico: con 1 o 3 infiltrazioni, infatti, è possibile ottenere un effetto di 6-12 mesi.

Pur essendo sempre fondamentale, nel caso degli acidi ialuronici cross-linkati la garanzia di una corretta tecnica infiltrativa è più rilevante. Se, infatti, questo tipo di molecole non sono iniettate nello spazio intrarticolare ma, per errore, vengono rilasciate in sede periarticolare, invece di svolgere azione antalgica possono causare dolore al paziente; inoltre si ha uno spreco perché si perde l'efficacia del prodotto, per il quale spesso è prevista una sola iniezione nel ciclo di trattamento.

L'importanza di una tecnica infiltrativa corretta

Nella maggior parte dei casi, tramite i punti di repere, i professionisti non hanno difficoltà a individuare con l'ago la corretta sede di iniezione. Nel caso, però, di articolazioni molto profonde (tipicamente l'anca, posizionata accanto a vasi e nervi che non devono essere lesi) è fortemente consigliato utilizzare il metodo della tecnica infiltrativa sotto controllo ecografico. Grazie a questo metodo che non ricorre a radiazioni, si vede sempre l'ago e lo si può posizionare correttamente, avendo la certezza di una sicura iniezione intrarticolare del prodotto. Un altro punto importante da ricordare è che l'infiltrazione di acido ialuronico deve essere eseguita in caso di articolazione asciutta, o in pazienti che svolgono cicli "preventivi" e che quindi sono asintomatici. Nel caso in cui invece l'articolazione sia infiammata e presenta i segni di un processo infiammatorio in atto, in genere, tale pratica è controindicata. In questi casi può risultare più opportuno effettuare, prima dell'iniezione di acido ialuronico, un'infiltrazione di cortisone. Questo permette di spegnere l'infiammazione, consentendo di ottenere risultati clinici migliori anche del successivo trattamento con acido ialuronico.

In generale è, comunque, sempre da tenere al primo posto la valutazione clinica di ogni singolo paziente in modo da pianificare l'idoneo percorso di trattamento. Inoltre, va ricordato che l'atto infiltrativo è da considerarsi un vero e proprio atto chirurgico e come tale richiede attenzione e professionalità. Come ogni intervento invasivo, il modo più banalmente efficace per ridurre il rischio di infezione è lavorare in condizioni di sterilità, cercando di ridurre al minimo il numero di eventi di potenziale contaminazione. Considerando, inoltre, che il trattamento di patologie croniche quali l'osteoartrosi necessita di percorsi terapeutici di medio-lungo periodo, minimizzare il numero di infiltrazioni può essere un'ottima strategia per abbassare il rischio di possibili infezioni e ridurre il disagio per il paziente che si sottopone al trattamento.

Hylastan SGL-80

Uno degli ultimi acidi ialuronici cross-linkati immessi sul mercato è Hylastan SGL-80 che, per la sua peculiare

composizione e la sua tecnica di produzione, si contraddistingue all'interno del panorama degli acidi ialuronici. La tecnologia di produzione di hylastan SGL-80 consiste in un passaggio di *linking* a partire da catene non modificate di acido ialuronico ottenute da batteri per via fermentativa. L'agente utilizzato per il *cross linking* è il divinilsulfone. Il grado di *cross-linking* è bilanciato in maniera tale da donare al gel particolari caratteristiche di soffici ta. Il prodotto finito   costituito da una miscela composta per l'80% da un gel di hylastan e il 20% da acido ialuronico liquido non modificato a basso peso molecolare (0,9 - 1,3 milioni di Dalton). L'hylastan viene definito soft gel non solo per le caratteristiche su dette, ma anche per la presenza del 20% di acido ialuronico liquido che ne facilita l'iniezione, rendendola "soft" (Figura 3).

Il *cross-linking*, come gi  detto precedentemente, permette di aumentare il tempo di permanenza dell'acido ialuronico nella sede di iniezione. Infatti, l'acido ialuronico non modificato scompare in non pi  di tre giorni, mentre l'emivita di Hylastan SGL-80   di 6,2 giorni con un tempo stimato di permanenza nell'articolazione di 31 giorni (emivita x 5).

Come detto precedentemente, le caratteristiche reologiche del liquido sinoviale e quindi le sue propriet  viscoelastiche, sono elementi essenziali per garantire la protezione ottimale dell'articolazione durante gli stress. I parametri reologici pi  comunemente utilizzati per misu-

rare le propriet  reologiche di un composto, sono l'elasticit  e la viscosit . Per confrontare tra di loro le caratteristiche reologiche di due composti, pi  che valutare i singoli valori di elasticit  e viscosit ,   utile confrontare i valori dei loro angoli di fase, ovvero dei relativi rapporti tra elasticit  e viscosit . Infatti due composti reagiscono in maniera analoga alle sollecitazioni meccaniche se presentano lo stesso angolo di fase.

Il liquido sinoviale ha delle propriet  reologiche tali da garantire una protezione ottimale dell'articolazione per ogni tipo di sollecitazioni meccaniche a cui   sottoposta. Hylastan SGL-80 ha lo stesso angolo di fase del liquido sinoviale di un ginocchio sano (Figura 4), quindi, una volta iniettato nel ginocchio, risponde alla sollecitazione generata dal movimento (camminare, salire o scendere scale, ecc.) con le stesse caratteristiche di deformabilit  e adattabilit  del liquido sano.

Pertanto, i parametri reologici di Hylastan SGL-80 si integrano in maniera armoniosa nell'articolazione osteoartrosica, mimando la condizione articolare fisiologica della persona adulta sana. Questo aspetto risulta particolarmente importante in quanto la protezione dell'articolazione in condizioni di stress eccessivi   garantita dalla presenza della componente elastica, che diventa prevalente proprio all'aumentare delle sollecitazioni meccaniche.

L'effetto di Hylastan SGL-80   stato ripetutamente testato nel trattamento dell'osteoartrosi del ginocchio

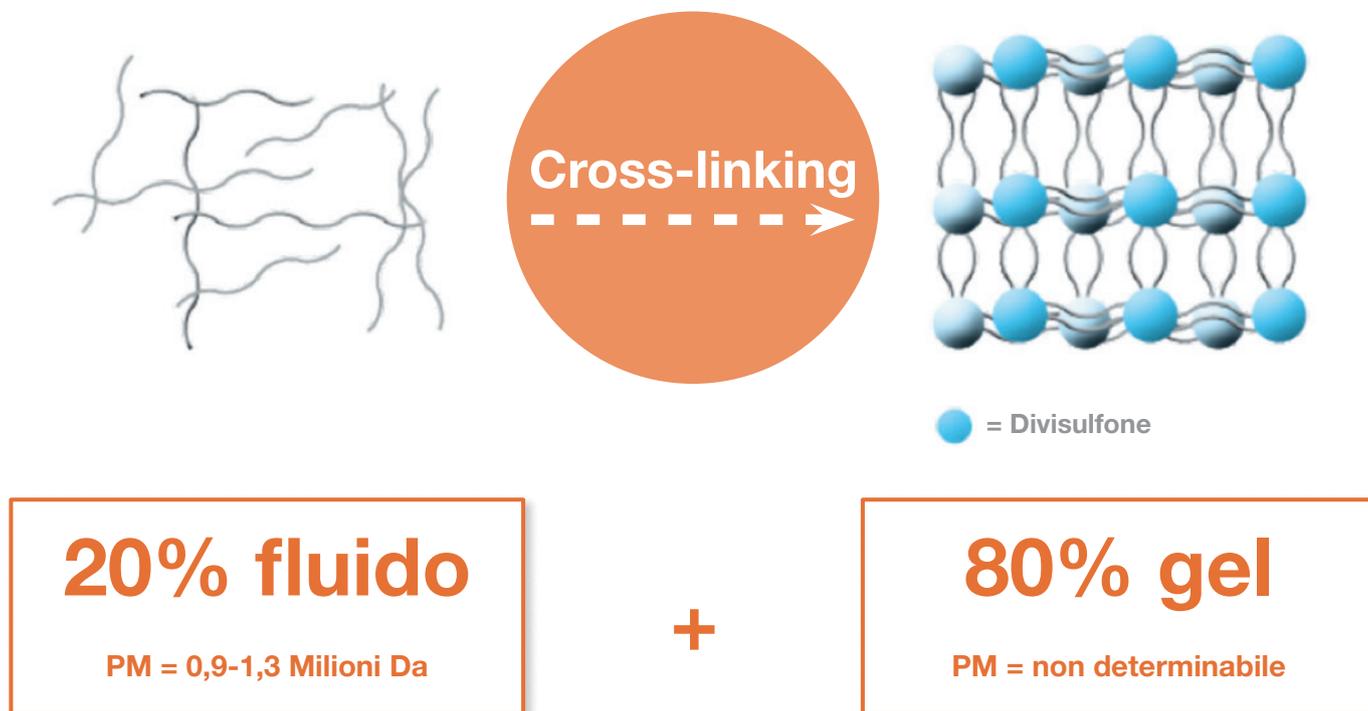


Figura 3. Hylastan SGL-80   costituito dall'80% di gel e 20% di acido ialuronico lineare.

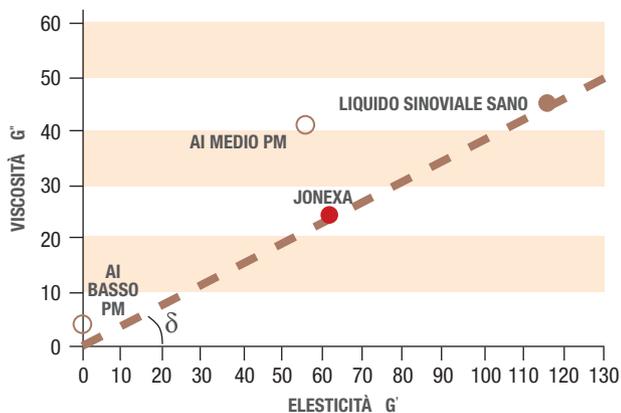


Figura 4. Angolo di Fase: Hylastan SFL-80 ha lo stesso angolo di fase del liquido sinoviale sano.

con una serie di studi prospettici non controllati e, nella sperimentazione registrativa, con uno studio multicentrico di confronto con metilprednisolone acetato,

condotto a gruppi paralleli, randomizzato e in doppio cieco, che hanno concordemente riscontrato riduzioni statisticamente significative della sintomatologia dolorosa mantenutesi fino a 6 mesi con un'unica somministrazione.

Conclusioni

Con il prodotto *cross-linked* di ultima generazione, Hylastan SGL-80, che unisce un gel a elevata viscoelasticità e persistenza, con acidi ialuronici lineari liberi a basso peso molecolare, è possibile concepire un trattamento costituito da una somministrazione con efficacia protratta fino a 6 mesi. Un trattamento che unisce l'azione di viscosupplementazione a quella di viscoinduzione grazie alla particolare composizione costituita dall'80% di gel e il 20% di acido ialuronico lineare, può essere considerato un trattamento per un programma terapeutico più propriamente "riabilitativo" che si estende su un orizzonte temporale di lungo periodo, finalizzato a contrastare gli esiti infiammatori e a innescare i processi riparativi, riducendo la sintomatologia dolorosa e ripristinando una soddisfacente mobilità articolare.

Bibliografia

- Bychkov SM, Kuz'mina SA. Biological role of hyaluronic acid (review). *Vopr Med Khim* 1986;32:19-32.
- Lohmander S. Proteoglycans of joint cartilage. Structure, function, turnover and role as markers of joint disease. *Baillieres Clin Rheumatol* 1988;2:37-62.
- Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med* 1997;242:27-33.
- Balazs EA, Denlinger JL. Sodium hyaluronate and joint function. *Equine Vet Sci* 1985;5:217-28.
- Milas M, Rinaudo M, Roure I et al. Comparative rheological behavior of hyaluronan from bacterial and animal sources with cross-linked hyaluronan (hylan) in aqueous solution. *Biopolymers* 2001;59:191-204.
- Balazs EA. The physical properties of synovial fluid and the special role of hyaluronic acid. In: Helfet AJ, editor. *Disorders of the Knee*. Philadelphia: Lippincott Co; 1974. pp. 63-75.
- De Pascalis MA. Iniezione intra-articolare con Hylastan SGL-80: esperienza a lungo termine. *International Symposium Intra Articular Treatment 2013* (Barcelona, 3-5 ottobre).
- Housman L, Arden N, Schnitzer TJ, et al. Intra-articular hylastan versus steroid for knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2014;22:1684-92.
- Migliore A, Delle Sedie A, Bizzi E, et al. Intra-articular administrations of Hylastan SGL-80 in patients with symptomatic osteoarthritis of the knee. Preliminary data from a multicentric cohort study. *Osteoporos Int* 2011;22(Suppl 1):S119-S408.

CORRISPONDENZA

Orazio De Lucia
mail: oraziodelucia@alice.it