

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Comitato Scientifico Editoriale

BASSETTI M.
DI BIAGIO A.
FERRARA P.

MARZETTI A.
PACE F.
SCAGLIONE F.

VAIRA D.
VERALDI S.

Volume 21 - n. 3/2022

Settembre-Dicembre 2022

MEDIZIONI

COMITATO SCIENTIFICO EDITORIALE

Prof. MATTEO BASSETTI
Direttore della Clinica Malattie Infettive
Ospedale San Martino, Genova

Prof. ANTONIO DI BIAGIO
Clinica Malattie Infettive
Ospedale San Martino, Genova

Prof. PIETRO FERRARA
Dipartimento di Scienze Pediatriche,
Università Cattolica del S. Cuore,
Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma e
Università Campus Bio-Medico, Roma

Prof. ANDREA MARZETTI
Chief of ENT Department - Head&Neck Area
Frosinone - Alatri Hospital Center

Prof. FABIO PACE
UOC di Gastroenterologia ed Endoscopica Digestiva
ASST Bergamo Est - Seriate (BG)

Prof. FRANCESCO SCAGLIONE
Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia,
Università degli Studi di Milano

Prof. DINO VAIRA
Dipartimento di Medicina Clinica, Università di Bologna

Prof. STEFANO VERALDI
Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti,
Università degli Studi di Milano, Fondazione I.R.C.C.S.,
Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2022 **MEDIZIONI** S.r.l.
Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma
Tel. 06.81153040/06.40413168 - Fax. 06.40419131
medizioni@medizioni.it - medizioni@ohitpec.it

Vol. 21 - n. 3/2022 - settembre-dicembre
Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002
Periodicità quadrimestrale

Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo
(comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: CSC Grafica Srl
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (Roma)

Finito di stampare nel mese di febbraio 2023

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Pubblicazione quadrimestrale - Volume 21 - n. 3 - settembre-dicembre 2022

Indice

Acido ialuronico nella terapia conservativa nella gonartrosi: esperienze cliniche a confronto	135
--	------------

Tommaso Amoroso, Matteo Guelfi

Effetti benefici della somministrazione di Fibraxen® nella gestione dei pazienti affetti da IBS associata a costipazione in assistenza primaria: uno studio preliminare	150
--	------------

A. Pennao, T. Magrone, M. Magrone, C. Licci, G. Pranzo, A. Tursi

Finasteride topica veicolata in idrossipropilchitosano: razionale, farmacologia e dati clinici	154
---	------------

Massimo Milani

Acido ialuronico nella terapia conservativa nella gonartrosi: esperienze cliniche a confronto

Tommaso Amoroso*, Matteo Guelfi

**Chirurgo Ortopedico*

Equipe Priano

Clinica Nuova Città di Alessandria, Gruppo Policlinico di Monza

L'osteoartrite è la malattia articolare più comune negli adulti di tutto il mondo (1). Felson et al. ha riferito che circa un terzo di tutti gli adulti presenta segni radiologici di osteoartrite, sebbene Andrianakos et al., in uno studio epidemiologico, abbia riscontrato un'artrosi clinicamente significativa del ginocchio, della mano o dell'anca solo nell'8,9% della popolazione adulta (2,3). Tra queste, l'artrosi del ginocchio, anche chiamata gonartrosi, è il tipo più comune (6% di tutti gli adulti). La probabilità di sviluppare l'artrosi aumenta con l'età. Gli studi hanno dimostrato che l'artrosi del ginocchio negli uomini di età compresa tra 60 e 64 anni si riscontra più comunemente nel ginocchio destro (23%) rispetto al ginocchio sinistro (16,3%), mentre la sua distribuzione sembra essere più equilibrata nelle donne (ginocchio destro, 24,2 %; ginocchio sinistro, 24,7%). La prevalenza dell'artrosi del ginocchio raggiunge il 40% tra i 70 e i 74 anni di età (1). La dimostrazione radiologica dei segni tipici dell'artrosi del ginocchio non è correlata ai sintomi: solo il 15% circa dei pazienti con artrosi del ginocchio radiologicamente dimostrata lamenta dolore al ginocchio. L'incidenza del disturbo tra le persone con più di 70 anni è stimata all'1% all'anno (1).

Tra le varie strutture che compongono l'articolazione del ginocchio, la cartilagine ialina è il bersaglio principale degli influssi dannosi che causano l'artrosi e la struttura in cui inizia la malattia. Il 95% della cartilagine ialina è costituito da matrice extracellulare. L'equilibrio dinamico tra la continua formazione e la rottura della matrice cartilaginea è regolato da un'interazione di influenze anaboliche (fattori di crescita insulino-simili [IGF] I e II) e influenze cataboliche (interleuchina-1, necrosi tumorale fattore [TNF] alfa e proteinasi). In misura limitata, questi meccanismi possono eliminare o compensare le influenze dannose che causano l'artrosi stimolando e modificando l'attività metabolica dei condrociti. Quando queste influenze dannose superano la capacità del sistema di compensare, si verifica il degrado della matrice; questo è il primo passo nello sviluppo dell'osteoartrosi, che può evolvere in una malattia avanzata (1).

Studi epidemiologici hanno rivelato che esistono fattori di rischio sia endogeni che esogeni per l'artrosi. Il suo sviluppo e

la sua progressione sono principalmente dovuti a un'interazione di diversi geni, in combinazione con ulteriori fattori di rischio. L'eziologia della degenerazione della cartilagine è sconosciuta, ma sono stati accertati molti fattori di rischio. L'artrosi del ginocchio è classificata come primaria (idiopatica), quando è dovuta ad un'alterazione della superficie cartilaginea articolare in assenza di cause evidenti. La causa principale è l'invecchiamento, per cui la cartilagine del ginocchio tende al deterioramento progressivo con l'avanzare dell'età, più frequentemente sopra i 60 anni e raramente nei pazienti più giovani. Si parla invece di gonartrosi secondaria quando la degenerazione è dovuta a cause sistemiche oppure a cause meccaniche come nel caso di: precedenti traumi gravi, come la rottura di tibia, perone o femore; disallineamento delle strutture anatomiche (ginocchio varo o valgo); piccoli traumi ripetuti nel tempo, come nel sollevamento pesi; malattie sistemiche o metaboliche; sovraccarico meccanico (obesità); predisposizione genetica (1).

I pazienti affetti da osteoartrite spesso lamentano dolore durante il movimento. Il dolore che caratterizza la gonartrosi è sordo e meccanico e si manifesta quando il ginocchio viene messo in moto e si attenua quando è a riposo. Il disturbo si manifesta inizialmente a seguito di un'attività prolungata nel tempo dell'articolazione, ma, in caso di un quadro artrosico più complesso, il dolore può colpire il paziente anche a seguito di movimenti molto semplici, come può essere quello effettuato per alzarsi da una sedia o per scendere da un'automobile. Con il progredire dell'osteoartrosi, il dolore diventa costante aumentando progressivamente di intensità e la funzionalità dell'articolazione è gravemente compromessa. Quando la degenerazione è in fase più avanzata, l'articolazione va incontro a rigidità e ad una seria limitazione del raggio di flessione ed estensione arrivando ad avere deformità delle ossa e deviazioni dell'asse meccanico degli arti inferiori con un importante impatto sulla capacità di movimento del paziente. Progressivamente, inoltre, può presentarsi versamento articolare, provocato da una produzione sovrabbondante del liquido sinoviale presente nella cavità articolare che limita ulteriormente

i movimenti. La natura di patologia degenerativa della gonartrosi la rende irreversibile, motivo per cui alcuni accorgimenti di prevenzione diventano essenziali per i pazienti che ne sono colpiti (1).

La gonartrosi non è una malattia curabile al momento, poiché il meccanismo con cui si manifesta e progredisce rimane non completamente compreso. Pertanto, l'obiettivo del trattamento è alleviare i segni e i sintomi della malattia e, se possibile, rallentarne la progressione. Il trattamento può essere suddiviso in trattamento non chirurgico o chirurgico. La gestione conservativa non chirurgica ottimale della gonartrosi richiede una combinazione di modalità di trattamento farmacologico e non farmacologico per ridurre il dolore, migliorare la funzione e potenzialmente aiutare a limitare la progressione della malattia. Il trattamento non farmacologico rappresenta il trattamento di prima linea di base per tutti i pazienti con gonartrosi e include educazione, autogestione, esercizio fisico e riduzione del peso (1). Altri trattamenti primari non farmacologici includono bastoni da passeggio e interventi biomeccanici come tutori.

La terapia farmacologica si basa sull'utilizzo di analgesici come il paracetamolo. Successivamente possono essere applicati cicli di terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei topici o orali (FANS) e, nel caso di pazienti con dolore non ancora controllato, si utilizzano farmaci della famiglia degli oppiacei. Tuttavia, agiscono come trattamenti sintomatici, non offrendo una cura per l'osteoartrite (OA) e sono accusati di un aumentato rischio di eventi avversi (4). I condroprotettori orali, tra cui la glucosamina (GL) e la condroitina (CH), sono integratori alimentari che hanno recentemente acquisito un uso diffuso come opzioni di trattamento per la gonartrosi. Potenzialmente agiscono come condroprotettori e/o come "farmaci modificanti la malattia" offrendo non solo sollievo sintomatico, ma anche alterazione della storia naturale della patologia. Tuttavia, sebbene molti studi abbiano mostrato un effetto significativo del trattamento, accompagnato da una notevole sicurezza, c'è ancora controversia sulla loro efficacia relativa rispetto al placebo o ad altri trattamenti (5).

Negli stadi lievi e moderati, oltre alla terapia farmacologica, si può ricorrere ad ulteriori terapie conservative che includono la fisioterapia, le iniezioni di acido ialuronico e corticosteroidi e le iniezioni di Platelet Rich Plasma (PRP) o cellule staminali. Queste ultime due soluzioni rientrano nel campo della medicina rigenerativa, un processo di rigenerazione tissutale che negli ultimi anni sta vedendo una sempre maggiore applicazione. I trattamenti fisioterapici possono svolgere un ruolo impor-

tante nella gestione multidisciplinare dei pazienti con OA del ginocchio. L'obiettivo dei trattamenti fisioterapici è dissipare il carico sull'articolazione del ginocchio, alterare l'allineamento degli arti inferiori, migliorare la gamma di movimento e ripristinare la normale funzione neuromuscolare. I diversi trattamenti di fisioterapia comprendono esercizi, taping, rinforzi, solette, scarpe e la terapia manuale (6).

Le iniezioni di corticosteroidi (CSI) sono comunemente utilizzate nel trattamento della gonartrosi sintomatica e producono sia un effetto antinfiammatorio che immunosoppressivo. Il meccanismo d'azione dei corticosteroidi è complesso e ha effetti locali definitivi e possibili effetti sistemici. In generale, i CSI intrarticolari agiscono direttamente sui recettori nucleari degli steroidi, interrompendo la cascata infiammatoria e interferendo con l'azione delle citochine coinvolte nel processo di danno cartilagineo che accade nella gonartrosi; inoltre riducono la permeabilità vascolare, inibiscono la secrezione di mediatori infiammatori come prostaglandine, leucotrieni, neutrofili e metalloproteinasi e sottoregolano la funzione immunitaria. Clinicamente, le iniezioni locali di corticosteroidi sono in grado di fornire sollievo dal dolore e ridurre i versamenti articolari. La durata del sollievo dal dolore fornito dal corticosteroide non è chiara. L'inizio dell'azione è rapido, in genere entro 24 ore, mentre il sollievo clinico può variare da 2 settimane a 24 settimane. I CSI sono comunemente combinati con un anestetico locale e la loro combinazione viene utilizzata come trattamento diagnostico e terapeutico della gonartrosi (7).

La medicina rigenerativa sfrutta il potenziale rigenerativo del nostro organismo, prelevando dei campioni di tessuto direttamente dal paziente. Questi prelievi vengono successivamente filtrati separando, nel caso di PRP, i fattori di crescita dal sangue, mentre nel caso delle cellule staminali, le cellule multipotenti dal tessuto adiposo e, infine, vengono iniettati nell'articolazione usurata, incentivando i processi di rigenerazione. Queste soluzioni permettono di stimolare la rigenerazione cartilaginea con tessuto del paziente stesso, offrendo un ventaglio maggiore di possibilità nelle prime fasi della gonartrosi. Le iniezioni di PRP sono ottenute dalla centrifugazione di sangue intero del medesimo paziente e dalla conseguente separazione delle piastrine dalle altre componenti del sangue. Il PRP contiene un'elevata quantità di mediatori coinvolti nei processi di riparazione tissutale (fattori di crescita e citochine). Gli obiettivi della terapia infiltrativa con PRP sono: ridurre o eliminare il dolore e l'infiammazione e recuperare la limitazione funzionale (8).

L'unica soluzione permanente a questa condizione patologica è l'intervento chirurgico, che può essere effettuato in diverse modalità a seconda della condizione articolare del paziente. I pazienti che presentano una limitata deformità del ginocchio e non hanno dolori possono ricorrere al lavaggio artroscopico, una tecnica che ha scarsa invasività ed è spesso utile per controllare i sintomi e rimuovere eventuali detriti. In ogni caso, questa tecnica non ha una vera funzione terapeutica rispetto al processo di degenerazione, per cui si preferisce, in genere, intervenire con l'impianto di protesi del ginocchio, totale o parziale. In una piccola percentuale di pazienti, nei quali il processo degenerativo interessa solo una parte dell'articolazione, è possibile effettuare un intervento di sostituzione che coinvolge esclusivamente la porzione danneggiata del ginocchio, risparmiando le strutture cartilaginee ed ossee che non sono intaccate dalla degenerazione.

La protesi monocompartimentale del ginocchio è principalmente utilizzata nelle persone giovani, che abbiano subito un processo di osteoartrosi disomogeneo. In caso di protesi totale del ginocchio, invece, la sostituzione è totale.

Acido ialuronico

L'acido ialuronico è una molecola composta da glicosaminoglicani ed è uno dei componenti principali del normale liquido sinoviale e della matrice extracellulare della cartilagine. Nella gonartrosi è presente una diminuzione, correlata all'età, della cellularità e del contenuto dei glicosaminoglicani che contribuisce all'indebolimento della matrice cartilaginea; infatti, nella matrice cartilaginea, si trovano elevati livelli di radicali liberi, citochine infiammatorie ed enzimi di scissione. Alti livelli di questi proinfiammatori portano al frammento molecolare dell'acido ialuronico, inoltre, con l'invecchiamento, si ha una riduzione dal 33% al 50% della concentrazione di acido ialuronico (7). L'acido ialuronico fornisce lubrificazione, assorbimento degli urti e ha proprietà viscoelastiche. Si ritiene che la viscosupplementazione abbia un effetto antinfiammatorio sulla cartilagine articolare sinoviale migliorando la lubrificazione e diminuendo il versamento articolare (7). Un recente studio di Shah e colleghi ha mostrato come un'iniezione con viscosupplementazione ad alto peso molecolare riesca ad aumentare la qualità del proteoglicano di tipo II nelle cellule della cartilagine (9). Inoltre, l'acido ialuronico, si lega al recettore della motilità mediata da acido ialuronico (RHAMM) e potrebbe aiutare anche la condroprote-

zione stessa (10). Questi risultati suggeriscono che l'acido ialuronico migliora la biochimica della cartilagine dell'articolazione nei pazienti con osteoartrite (7).

L'inizio del miglioramento dei sintomi successivo alle iniezioni di acido ialuronico è più lento rispetto all'iniezione di corticosteroidi, ma l'effetto analgesico dell'acido ialuronico può durare per settimane o mesi (7). Una recente meta-analisi della Cochrane Database Review sulla viscosupplementazione ha mostrato che una serie di 3-5 iniezioni di acido ialuronico risulta efficace entro 4 settimane, raggiungendo la sua massima efficacia a 8 settimane e durando fino a 24 settimane, con una durata media da 5 a 13 settimane dopo aver completato un ciclo di iniezioni, con sollievo che può durare fino ad 1 anno (11). Inoltre, Uno studio di Wang e colleghi ha mostrato che l'acido ialuronico limita la progressione dell'OA del ginocchio dopo 2 anni, riducendo la perdita di volume della cartilagine tibiale (12). L'utilizzo di infiltrazioni con acido ialuronico può anche ritardare di anni la necessità dell'intervento chirurgico di sostituzione totale o parziale protesica dell'articolazione del ginocchio.

In particolare, uno studio di Bellamy e colleghi ha confrontato acido ialuronico, CSI e placebo per il trattamento della gonartrosi rilevando differenze statisticamente significative nel gruppo dell'acido ialuronico rispetto al placebo a 4 settimane, e tra 5 e 13 settimane rispetto alle CSI (13). In un separato studio, Adams ha valutato l'acido ialuronico da solo, l'acido ialuronico con i FANS e i FANS da soli; si è evidenziato che a 26 settimane entrambi i gruppi con l'acido ialuronico hanno mostrato una differenza significativa nel dolore e nella funzione articolare rispetto al gruppo con solo FANS. In particolare, il gruppo acido ialuronico con FANS ha avuto un miglioramento significativo del dolore anche a riposo e notturno rispetto al solo acido ialuronico a 26 settimane (14). Una meta-analisi di studi randomizzati e controllati su adulti con osteoartrosi radiografica del ginocchio sintomatica di Bannuru e colleghi ha analizzato l'impatto di più farmaci, tra cui paracetamolo, diclofenac, ibuprofene, naprossene, celecoxib; corticosteroidi intra-articolari; iniezioni di acido ialuronico; trattamenti placebo orali e intra-articolari. La loro conclusione è stata che il trattamento più efficace per il dolore e per la funzionalità dell'articolazione erano proprio le iniezioni intrarticolari di acido ialuronico (15).

Esistono numerosi tipi di viscosupplementazione approvati dalla FDA. Ogni formula differisce per peso molecolare, emivita, concentrazione, struttura molecolare, frequenza, costo

e volume di iniezione. In base al peso molecolare dell'acido ialuronico, questi prodotti sono classificati in tre gruppi (alto ≥ 3000 kDa, moderato 1500–3000 kDa e basso ≤ 1500 kDa). Molti studi affermano che gli acidi ialuronici intra-articolari ad alto peso molecolare (HMW IA-HA) hanno migliori proprietà condroprotettive, antinfiammatorie, di produzione di proteoglicani, reologiche, analgesiche e meccaniche (10). Si ritiene che la loro maggiore efficacia clinica sia dovuta ad un'emivita più lunga all'interno dell'articolazione. Una meta-analisi di Altman e colleghi ha dimostrato che acido ialuronico ad alto peso molecolare (maggiore di 3000 kDa) ha mostrato un profilo di efficacia e sicurezza superiore (16). L'acido ialuronico a basso peso molecolare ha 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. L'effetto principale di questo tipo di prodotti è la viscoinduzione quindi 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. L'acido ialuronico ad alto peso molecolare invece prevede uno schema di somministrazione basato su 3 infiltrazioni a distanza di 1 settimana una dall'altra, con un effetto che si protrae per 6 mesi. Anche in questo caso il loro meccanismo d'azione può essere riconducibile a un'azione prevalente di viscoinduzione. Infine, esiste l'acido ialuronico cross-linkato, una tecnologia sviluppata più recentemente rispetto alle forme lineari. Essa consiste nella formazione di legami chimici fra le singole catene che permettono di aumentare il peso molecolare e, di conseguenza, il tempo di permanenza nell'articolazione. 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 (7). Quest'ultima azione antalgica può essere riconducibile all'effetto "cuscinetto" dell'acido ialuronico cross-linkato che attenua l'attività delle fibre afferenti nocicettive articolari. Il vantaggio principale di questo prodotto 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.

La viscosupplementazione ha in genere pochi effetti avversi gravi che comprendono reazioni infiammatorie gravi, pseudogotta e pseudosepsi. Gli effetti avversi includono prurito superficiale, cefalea e riacutizzazione post-iniezione che com-

porta gonfiore articolare, calore e dolore di solito risolti senza alcun trattamento entro 72 ore (7).

Materiali e metodi

Lo studio è stato effettuato reclutando pazienti affetti da artropatia degenerativa del ginocchio che, a causa del dolore e limitazione della funzionalità dell'articolazione, richiedevano terapia infiltrativa con acido ialuronico. La formulazione utilizzata di acido ialuronico è stata Hyprojoint, un prodotto composto da sodio ialuronato purificato che ha la capacità di stimolare la membrana sinoviale a produrre sodio ialuronato. Su tali pazienti è stata raccolta un'anamnesi patologica che includeva età, peso ed altezza per il calcolo del BMI. Al momento della prima iniezione T0 veniva eseguita la prima rilevazione dei dati che indagava la sede della gonalgia e la presenza o meno di un eventuale evento traumatico scatenante la sintomatologia dolorosa.

I pazienti arruolati nello studio sono stati trattati mediante un ciclo di infiltrazioni intrarticolari nel ginocchio interessato di acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo consisteva in 3 infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana una dall'altra.

Per valutare i risultati clinici soggettivi sono state eseguite valutazioni a T0 (prima del trattamento), a T1 (a due settimane dalla conclusione del trattamento), a T2 (a quattro settimane dalla conclusione del trattamento) e a T3 (a otto settimane dalla conclusione del trattamento). Le rilevazioni eseguite includevano: la sede del dolore, l'indagine sulla persistenza o sul miglioramento della sintomatologia algica, la presenza di un esercizio invalidante, l'insorgenza della gonalgia a riposo o solo in presenza di un carico e la possibile limitazione per il paziente nell'eseguire alcuni tipi di lavori o di attività.

Risultati

Lo studio ha analizzato 7 casi di pazienti con gonalgia da gonartrosi con follow-up a 8 settimane dalla fine del ciclo infiltrativo. I pazienti sono stati sottoposti a trattamento infiltrativo con acido ialuronico (Hyprojoint). L'età media dei pazienti arruolati è stata di 65 anni, con peso medio di 78 kg, altezza media di 174 cm e BMI medio 25,6 kg/m². Tutti i pazienti hanno fornito a T0, T1, T2 e T3 le valutazioni richieste. Tra queste si evince che

solo un paziente su 7 ha riportato la presenza di un evento traumatico pregresso. Solamente 2 pazienti su 7 riferiscono una persistenza della sintomatologia dolorosa dopo due settimane dalla fine del ciclo infiltrativo (T1), mentre i restanti 5 pazienti riferiscono un miglioramento già a T1. Tutti e 7 i casi analizzati riportano un importante e progressivo miglioramento della gonalgia a T2 e T3.

Di seguito sono riportati i casi clinici del gruppo di studio.

CASI CLINICI

CASO CLINICO 1

Note anamnestiche

Paziente donna di 76 anni, peso 69 kg, altezza 170 cm. In anamnesi riporta un evento traumatico nel passato caratterizzato da frattura del piatto tibiale del ginocchio in esame.

Quadro clinico

BMI attuale 24 kg/m² (normopeso). Paziente affetta da gonartrosi mediale e laterale.

Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 10/11/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 17/11/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 24/11/2021.

Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo la paziente viene nuovamente valutata. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce una riduzione del dolore a livello del ginocchio mediale che insorge solamente con carico. Il dolore viene definito limitante per alcuni tipi di lavoro e attività. Quattro settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce stabilità del dolore, senza miglioramenti rispetto alla rilevazione precedente. Otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce una completa scomparsa della sintomatologia dolorosa, non più limitante per alcuna attività.

CASO CLINICO 2

Note anamnestiche

Paziente maschio di 66 anni, peso 90 kg, altezza 183 cm. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

Quadro clinico

BMI attuale 26.87 kg/m² (sovrappeso). Paziente affetto da gonartrosi mediale.

Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 10/11/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 17/11/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 24/11/2021.

Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo il paziente viene nuovamente valutato. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente non riferisce miglioramento della sintomatologia dolorosa a livello del ginocchio mediale, con dolore che insorge principalmente durante l'inginocchiamento e con carico. Quattro e otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce un graduale e progressivo miglioramento della sintomatologia dolorosa, che ancora si presenta durante l'inginocchiamento e con carico, ma con intensità in continua diminuzione. Il dolore viene ancora definito limitante per alcuni tipi di lavoro e attività.

CASO CLINICO 3

Note anamnestiche

Paziente donna di 63 anni, peso 56 kg, altezza 169 cm. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

Quadro clinico

BMI attuale 19.6 kg/m² (normopeso). Paziente affetta da gonartrosi anteriore e mediale.

Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 06/10/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 13/10/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 20/10/2021.

Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo la paziente viene nuovamente valutata. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce una netta riduzione del dolore a livello del ginocchio

mediale che insorge solamente con carico. Quattro e otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce una progressiva e completa scomparsa della sintomatologia dolorosa e non più limitazioni nelle attività quotidiane.

CASO CLINICO 4

Note anamnestiche

Paziente donna di 59 anni. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

Quadro clinico

Paziente normopeso, affetta da gonartrosi mediale.

Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 06/10/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 13/10/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 20/10/2021.

Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo la paziente viene nuovamente valutata. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente non riferisce alcuna riduzione del dolore a livello del ginocchio mediale e laterale. Il dolore insorge principalmente con carico e limita le sue attività di vita quotidiane. Quattro settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce un iniziale miglioramento del dolore, seppur ancora presente sotto carico e ancora limitante le attività quotidiane. Otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce stabilità della condizione riferita alle rilevazioni precedenti.

CASO CLINICO 5

Note anamnestiche

Paziente donna di 92 anni, peso 68 kg, altezza 159 cm. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

Quadro clinico

BMI attuale 26.9 kg/m² (sovrappeso). Paziente affetta da gonartrosi diffusa.

Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 17/11/2021, la seconda infil-

trazione con Hyprojoint viene eseguita in data 24/11/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 01/12/2021.

Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo la paziente viene nuovamente valutata. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce una riduzione del dolore a livello del ginocchio che insorge solamente con carico. Quattro e otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce un progressivo miglioramento della sintomatologia dolorosa, seppur definita ancora limitante per alcune attività quotidiane.

CASO CLINICO 6

Note anamnestiche

Paziente maschio di 79 anni, peso 95 kg, altezza 178 cm. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

Quadro clinico

BMI attuale 29.9 kg/m² (sovrappeso). Paziente affetto da gonartrosi mediale.

Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 17/11/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 24/11/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 01/12/2021.

Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo il paziente viene nuovamente valutato. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce miglioramento della gonalgia a livello del ginocchio mediale, con dolore che insorge principalmente con carico. Quattro settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce un ulteriore miglioramento della sintomatologia dolorosa, che continua a presentarsi con carico, ma con intensità ancor diminuita. Otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce completa risoluzione della sintomatologia dolorosa che viene definita come non più limitante alcun tipo di lavoro e attività.

CASO CLINICO 7

Note anamnestiche

Paziente donna di 74 anni, peso 72 kg, altezza 165 cm. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

Quadro clinico

BMI attuale 26.4 kg/m² (sovrappeso). Paziente affetta da gonartrosi mediale.

Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 24/11/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 01/12/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 09/12/2021.

Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo la paziente viene nuovamente valutata. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente non riferisce una riduzione della gonalgia. Il dolore insorge durante le attività sotto carico e viene definito limitante per alcuni tipi di lavoro e attività. Quattro settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce un iniziale miglioramento del dolore, seppur ancora presente sotto carico e ancora limitante le attività quotidiane, ma con intensità ridotta rispetto alla rilevazione precedente. Otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce ulteriore miglioramento della condizione dolorosa, ma ancora limitante alcuni tipi di attività.

CASO CLINICO 8

Note anamnestiche

Paziente maschio di 74 anni, peso 82 kg, altezza 165 cm. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

Quadro clinico

BMI attuale 30 kg/m² (sovrappeso). Paziente affetto da gonartrosi laterale.

Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 24/11/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 01/12/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 09/12/2021.

Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo il paziente viene nuovamente valutato. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il

paziente riferisce miglioramento della sintomatologia dolorosa a livello del ginocchio laterale in scarico. Quattro settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce un ulteriore miglioramento della sintomatologia dolorosa, che però impatta ancora l'esecuzione di alcuni tipi di lavori o attività. Otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce stabilità della condizione dolorosa, ancora limitante alcune attività quotidiane.

CASO CLINICO 9

Note anamnestiche

Paziente donna di 72 anni, peso 60 kg, altezza 159 cm. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

Quadro clinico

BMI attuale 23.73 kg/m² (normopeso). Paziente affetta da gonartrosi diffusa.

Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 01/12/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 09/12/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 15/12/2021.

Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo la paziente viene nuovamente valutata. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce riduzione del dolore a livello del ginocchio, che continua a insorgere con carico. Quattro e otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce un progressivo miglioramento del dolore, seppur ancora presente sotto carico e ancora limitante le attività quotidiane.

CASO CLINICO 10

Note anamnestiche

Paziente maschio di 73 anni, peso 100 kg, altezza 182 cm. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

Quadro clinico

BMI attuale 31.1 kg/m² (sovrappeso). Paziente affetto da gonartrosi mediale.

Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana. La prima in-

filtrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 04/08/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 11/08/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 18/08/2021.

Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo il paziente viene nuovamente valutato. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce una riduzione del dolore a livello del ginocchio mediale che insorge solamente dopo lunghe camminate e con carico. Quattro settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce un ulteriore miglioramento della sintomatologia dolorosa, che ancora si presenta dopo lunghe camminate e con carico, ma con intensità inferiore rispetto alla rilevazione precedente. Otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce un netto miglioramento della sintomatologia dolorosa che si verifica solamente dopo lunghe camminate associate a carico prolungato. Il dolore viene comunque definito limitante per alcuni tipi di lavoro e attività.

CASO CLINICO 11

Note anamnestiche

Paziente maschio di 57 anni, peso 70 kg, altezza 168 cm. In anamnesi riporta recente osteotomia valgzante.

Quadro clinico

BMI attuale 24,8 kg/m² (normale). Paziente affetto da gonartrosi mediale.

Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 04/08/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 11/08/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 18/08/2021.

Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo il paziente viene nuovamente valutato. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce una riduzione del dolore a livello del ginocchio mediale che insorge solamente con carico. Il dolore viene definito non limitante il lavoro e l'attività quotidiana. Quattro otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo il paziente riferisce una progressiva e completa scomparsa del-

la sintomatologia dolorosa e non più limitazioni nelle attività quotidiane.

CASO CLINICO 12

Note anamnestiche

Paziente femmina di 73 anni, peso 76 kg, altezza 165 cm. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

Quadro clinico

BMI attuale 27,9 kg/m² (sovrappeso). Paziente affetta da gonartrosi mediale.

Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 11/08/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 18/08/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 25/08/2021.

Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo la paziente viene nuovamente valutata. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce una riduzione del dolore a livello del ginocchio mediale che insorge solamente con carico. Il dolore viene ancora definito limitante per alcuni tipi di lavoro e attività. Quattro settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce completa risoluzione del quadro sintomatologico. Otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce ancora scomparsa della sintomatologia nelle attività quotidiane, con insorgenza del dolore solo durante l'esecuzione di sforzi eccessivi.

CASO CLINICO 13

Note anamnestiche

Paziente maschio di 66 anni, peso 72 kg, altezza 183 cm. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

Quadro clinico

BMI attuale 21,5 kg/m² (normale). Paziente affetto da gonartrosi rotulea.

Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 11/08/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data

18/08/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 25/08/2021.

Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo il paziente viene nuovamente valutato. Due quattro e otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce una progressiva e completa risoluzione della sintomatologia dolorosa a livello del ginocchio, non più limitante le attività quotidiane.

CASO CLINICO 14

Note anamnestiche

Paziente femmina di 61 anni, peso 60 kg, altezza 158 cm. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

Quadro clinico

BMI attuale 24 kg/m² (normale). Paziente affetta da gonartrosi rotulea.

Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 18/08/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 25/08/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 01/09/2021.

Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo la paziente viene nuovamente valutata. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente non riferisce riduzione del dolore a livello della zona rotulea che ancora insorge durante l'atto di salita delle scale, soprattutto se con carico. Il dolore viene definito limitante per alcuni tipi di lavoro e attività. Quattro settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce iniziale miglioramento della sintomatologia dolorosa, che ancora si presenta durante la salita delle scale, ma in lieve miglioramento. Il dolore viene comunque definito limitante per alcuni tipi di lavoro e attività. Otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce un ulteriore miglioramento della sintomatologia dolorosa durante l'atto di salita delle scale che insorge principalmente dopo lunghi sforzi e con carico, ma ancora limitante alcuni tipi di lavoro e attività.

CASO CLINICO 15

Note anamnestiche

Paziente maschio di 68 anni, peso 73 kg, altezza 176 cm. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

Quadro clinico

BMI attuale 23,6 kg/m² (normale). Paziente affetto da gonartrosi mediale.

Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 25/08/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 01/09/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 08/09/2021.

Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo il paziente viene nuovamente valutato. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente non riferisce miglioramento della sintomatologia dolorosa a livello del ginocchio mediale, con dolore che insorge sia a riposo che dopo sforzi e camminate con e senza carico. Quattro settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce un iniziale miglioramento della sintomatologia dolorosa che risulta essere migliorata a riposo, ma che ancora si presenta con carico. Otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce un ulteriore miglioramento della sintomatologia dolorosa che non si verifica più a riposo né durante la camminata, ma che insorge solamente dopo sforzi eccessivi, ancora limitante alcuni tipi di lavoro e attività.

CASO CLINICO 16

Note anamnestiche

Paziente maschio di 56 anni, peso 90 kg, altezza 185 cm. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

Quadro clinico

BMI attuale 26,6 kg/m² (sovrappeso). Paziente affetto da gonartrosi mediale e rotulea.

Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 01/09/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 08/09/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 15/09/2021.

Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione

del ciclo infiltrativo il paziente viene nuovamente valutato. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce una lieve riduzione del dolore a livello del ginocchio mediale e rotuleo che insorge dopo camminate e all'atto del salire le scale con carico. Il dolore viene definito limitante per alcuni tipi di lavoro e attività. Quattro settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce un importante miglioramento della sintomatologia dolorosa, permettendo una maggiore tolleranza durante la camminata. Il dolore, seppur migliorato, permane durante l'atto di salita delle scale, soprattutto se numerose. Il dolore viene ancora definito limitante per alcuni tipi di lavoro e attività. Otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce un ulteriore miglioramento della sintomatologia dolorosa con aumentata autonomia durante gli sforzi. Il dolore continua a presentarsi dopo lunghe camminate con carico.

CASO CLINICO 17

Note anamnestiche

Paziente femmina di 60 anni, peso 82 kg, altezza 165 cm. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

Quadro clinico

BMI attuale 30.1 kg/m² (obesità lieve). Paziente affetta da gonartrosi laterale e mediale.

Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 08/08/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 15/09/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 22/09/2021.

Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo la paziente viene nuovamente valutata. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce riduzione dell'intensità del dolore che ancora insorge con carico. Il dolore viene definito limitante per alcuni tipi di lavoro e attività. Quattro settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce ulteriore miglioramento della sintomatologia dolorosa, che ancora si presenta con carico, ma in lieve miglioramento. Otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce un ulteriore miglioramento della sintomatologia dolorosa che insorge solamente dopo attività prolungata e interessa il solo

ginocchio mediale, ma ancora limitante alcuni tipi di lavoro e attività.

CASO CLINICO 18

Note anamnestiche

Paziente maschio di 64 anni, peso 68 kg, altezza 176 cm. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

Quadro clinico

BMI attuale 21.95 kg/m² (normopeso). Paziente affetto da gonartrosi rotulea e mediale.

Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 22/09/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 29/09/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 06/10/2021.

Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo il paziente viene nuovamente valutato. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce miglioramento della sintomatologia dolorosa a livello del ginocchio rotuleo e mediale che compare solamente con carico prolungato. Quattro settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce un ulteriore miglioramento del dolore che adesso interessa solamente la porzione mediale del ginocchio e che continua a insorgere solamente con carico, ma con minore intensità. Otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riporta completa risoluzione della gonalgia, permettendo lo svolgimento di qualunque tipo di lavoro e attività.

CASO CLINICO 19

Note anamnestiche

Paziente femmina di 76 anni, peso 55 kg, altezza 160 cm. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

Quadro clinico

BMI attuale 21.48 kg/m² (normopeso). Paziente affetta da gonartrosi mediale.

Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 15/09/2021,

la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 22/09/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 29/09/2021.

Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo la paziente viene nuovamente valutata. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce stabilità del dolore al ginocchio mediale che viene descritto con insorgenza ai gradi estremi di flessione e di carico. Quattro settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce iniziale miglioramento della sintomatologia dolorosa che adesso insorge solamente sotto carico prolungato, mentre permane la sintomatologia ai gradi estremi di flessione. Otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce risoluzione della gonalgia ai gradi estremi di flessione. Il dolore permane, invece, sotto carico prolungato, limitando ancora alcuni tipi di lavoro e attività.

CASO CLINICO 20

Note anamnestiche

Paziente femmina di 73 anni, peso 60 kg, altezza 170 cm. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

Quadro clinico

BMI attuale 20.76 kg/m² (normopeso). Paziente affetta da gonartrosi mediale e rotuleo.

Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 29/09/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 06/10/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 13/10/2021.

Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo la paziente viene nuovamente valutata. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce riduzione dell'intensità del dolore che ancora insorge con carico e durante le ore notturne. Il dolore viene definito limitante per alcuni tipi di lavoro e attività. Quattro settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce ulteriore miglioramento della sintomatologia dolorosa che adesso interessa solamente la porzione mediale del ginocchio, ma che ancora si presenta con carico e durante le ore notturne. Otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo,

la paziente riferisce un netto miglioramento della sintomatologia dolorosa che insorge solamente dopo attività con carico prolungate, ma ancora limitante alcuni tipi di lavoro e attività.

CASO CLINICO 21

Note anamnestiche

Paziente maschio di 72 anni, peso 97 kg, altezza 185 cm. In anamnesi riporta frattura del piatto tibiale circa 10 anni prima.

Quadro clinico

BMI attuale 28.34 kg/m² (sovrappeso). Paziente affetto da gonartrosi diffusa.

Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 06/10/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 13/10/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 20/10/2021.

Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo il paziente viene nuovamente valutato. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce miglioramento della sintomatologia dolorosa che compare comunque sia con che senza carico durante le ore notturne, ma con intensità ridotta rispetto a prima del trattamento. Quattro settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce un ulteriore miglioramento della sintomatologia dolorosa che adesso interessa principalmente le porzioni mediale e laterale del ginocchio e che insorge solamente sotto carico. Otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il dolore compare solamente con carico e dopo lunghe camminate dimostrando una ulteriore diminuzione della sintomatologia.

CASO CLINICO 22

Note anamnestiche

Paziente maschio di 68 anni, peso 78 kg, altezza 181 cm. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

Quadro clinico

BMI attuale 23.81 kg/m² (normopeso). Paziente affetto da gonartrosi posteriore.

Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni

di acido ialuronico a distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 08/10/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 13/10/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 20/10/2021.

Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo il paziente viene nuovamente valutato. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce riduzione del dolore a livello del ginocchio posteriore che insorge principalmente dopo lunghe camminate e con carico. Quattro settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la sintomatologia è ancora in miglioramento; il paziente descrive la persistenza di lieve dolore solamente dopo lunghe camminate e con carico. Otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riporta una totale scomparsa della sintomatologia dolorosa durante qualunque tipo di lavoro e attività.

CASO CLINICO 23

Note anamnestiche

Paziente femmina di 52 anni, peso 60 kg, altezza 169 cm. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

Quadro clinico

BMI attuale 21.01 kg/m² (normopeso). Paziente affetta da gonartrosi posteriore e mediale.

Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 06/10/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 13/10/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 20/10/2021.

Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo la paziente viene nuovamente valutata. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce riduzione dell'intensità del dolore a livello del ginocchio posteriore che ancora insorge durante camminate e con carico. Il dolore viene definito limitante per alcuni tipi di lavoro e attività. Quattro e otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce completa risoluzione della sintomatologia dolorosa non più limitante le attività quotidiane.

CASO CLINICO 24

Note anamnestiche

Paziente femmina di 58 anni, peso 55 kg, altezza 160 cm. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

Quadro clinico

BMI attuale 19.26 kg/m² (normopeso). Paziente affetta da gonartrosi rotulea.

Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 13/10/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 20/10/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 27/10/2021.

Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo la paziente viene nuovamente valutata. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce riduzione dell'intensità del dolore che insorge nell'atto di salita delle scale, nelle discese e sotto carico. Quattro settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce ulteriore miglioramento della sintomatologia dolorosa che continua a presentarsi durante la salita delle scale, nelle discese e con carico, ma con intensità diminuita. Otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce un netto miglioramento della gonalgia che attualmente insorge solamente nell'atto di salita delle scale e con carico, ma non più nelle discese.

CASO CLINICO 25

Note anamnestiche

Paziente maschio di 59 anni, peso 95 kg, altezza 175 cm. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

Quadro clinico

BMI attuale 31.02 kg/m² (obesità lieve). Paziente affetto da gonartrosi mediale.

Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 13/10/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 20/10/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 27/10/2021.

Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo il paziente viene nuovamente valutato. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce riduzione del dolore a livello del ginocchio mediale che insorge sia con carico che senza carico e principalmente durante le ore notturne. Quattro settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce un ulteriore miglioramento della sintomatologia dolorosa che permane solamente con carico. Otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce una ancor maggiore riduzione del dolore che compare solamente con carico prolungato, ma che ancora limita alcuni tipo di lavoro e attività.

CASO CLINICO 26

Note anamnestiche

Paziente maschio di 65 anni, peso 80 kg, altezza 183 cm. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

Quadro clinico

BMI attuale 23.89 kg/m² (normopeso). Paziente affetto da gonartrosi mediale.

Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 20/10/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 27/10/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 03/11/2021.

Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo il paziente viene nuovamente valutato. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce riduzione del dolore a livello del ginocchio mediale che insorge sia a riposo dopo sovraccarico eccessivo, sia con carico. Quattro e otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce un progressivo miglioramento della sintomatologia dolorosa che permane solamente con carico, ma ancora limitante alcuni tipi di lavoro e attività.

CASO CLINICO 27

Note anamnestiche

Paziente femmina di 76 anni, peso 100 kg, altezza 160 cm. In anamnesi riporta ginocchio varo.

Quadro clinico

BMI attuale 39 kg/m² (obesità media). Paziente affetta da gonartrosi mediale, anteriore e rotulea.

Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 20/10/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 27/10/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 03/11/2021.

Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo la paziente viene nuovamente valutata. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce riduzione dell'intensità del dolore con gonalgia che insorge sia a riposo che con carico e oltre gli 80° di flessione. Quattro settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce ulteriore miglioramento della sintomatologia dolorosa che attualmente si presenta solamente con carico e durante le ore notturne, mentre è scomparsa senza carico. Otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riporta dolore solamente a livello del ginocchio mediale e solamente con carico, ma ancora limitante alcuni tipi di lavoro e attività.

CASO CLINICO 28

Note anamnestiche

Paziente maschio di 49 anni, peso 86 kg, altezza 188 cm. In anamnesi riporta intervento chirurgico di menisectomia mediale.

Quadro clinico

BMI attuale 24.33 kg/m² (normopeso). Paziente affetto da gonartrosi mediale.

Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 27/10/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 03/11/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 10/11/2021.

Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo il paziente viene nuovamente valutato. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il pa-

ziente riferisce riduzione del dolore a livello del ginocchio mediale che insorge solamente con carico prolungato, ma senza limitare alcun tipo di lavoro o attività. Quattro e otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce un progressivo e completo miglioramento della sintomatologia dolorosa.

CASO CLINICO 29

Note anamnestiche

Paziente femmina di 61 anni, peso 60 kg, altezza 170 cm. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

Quadro clinico

BMI attuale 20.76 kg/m² (normopeso). Paziente affetta da gonartrosi rotulea e laterale.

Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 10/11/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 17/11/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 24/11/2021.

Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo la paziente viene nuovamente valutata. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce riduzione dell'intensità del dolore con gonalgia che insorge solamente con carico. La paziente descrive il dolore come limitante alcuni tipi di lavoro e attività. Quattro settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, la paziente riferisce ulteriore miglioramento della sintomatologia dolorosa che attualmente si presenta solamente con carico

prolungato. Otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il dolore insorge solamente durante l'atto di salita delle scale con un carico mentre risulta scomparso durante le restanti attività.

CASO CLINICO 30

Note anamnestiche

Paziente maschio di 54 anni, peso 76 kg, altezza 170 cm. In anamnesi non riporta eventi traumatici nel passato.

Quadro clinico

BMI attuale 26.3 kg/m² (sovrappeso). Paziente affetto da gonartrosi posteriore e mediale.

Trattamento

Si prescrive un ciclo di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyprojoint). Il ciclo infiltrativo include tre diverse infiltrazioni di acido ialuronico a distanza di una settimana. La prima infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 10/11/2021, la seconda infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 17/11/2021 e la terza infiltrazione con Hyprojoint viene eseguita in data 24/11/2021.

Discussione

A distanza di due, quattro e otto settimane dalla conclusione del ciclo infiltrativo il paziente viene nuovamente valutato. Due settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce riduzione del dolore a livello del ginocchio posteriore e mediale che insorge solamente sotto carico. Quattro settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce ulteriore miglioramento della gonalgia che risulta a seguito di carico prolungato e corsa. Otto settimane dopo la conclusione del primo ciclo infiltrativo, il paziente riferisce una completa scomparsa della sintomatologia dolorosa e la possibilità di riprendere qualunque tipo di lavoro e attività.

Conclusioni

In conclusione, è stato visto come l'utilizzo di acido ialuronico intrarticolare rappresenti una procedura cardine nella gestione dei sintomi legati all'artrosi del ginocchio. All'interno dello studio è stata rilevata una sensibile riduzione della gonalgia in tutte le ginocchia trattate; questo dato conferma l'efficacia del trattamento in esame e permette al paziente un miglioramento della sintomatologia e conseguentemente della qualità di vita. In alcuni casi la sintomatologia dolorosa migliorava già dopo la prima infiltrazione, negli altri casi dopo la conclusione del ciclo, con aumento dell'autonomia nello svolgimento di attività

e lavori. I benefici del trattamento con acido ialuronico sono consistenti in termini di riduzione del dolore e aumento della qualità di vita generale del paziente, portando quindi a procrastinare l'eventuale intervento chirurgico risolutivo di sostituzione protesica, ben più invasivo per il paziente. Inoltre, come dimostrato da diversi studi, l'acido ialuronico come Hyprojoint è stato associato ad un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo rispetto all'acido ialuronico a basso peso molecolare (17). Infine, Hyprojoint nello specifico, ha dimostrato una percentuale di efficacia sovrapponibile all'utilizzo di altri acidi ialuronici a medio peso molecolare con miglioramento della sintomatologia a otto settimane in tutti i casi analizzati.

Bibliografia

1. Michael JWP, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Treatment of Osteoarthritis of the Knee. *Deutsches Arzteblatt International* 2010;107:152.
2. Evidence for a Mendelian gene in a segregation analysis of generalized radiographic osteoarthritis: the Framingham Study - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9627016/>.
3. Prevalence of symptomatic knee, hand, and hip osteoarthritis in Greece. The ESORDIG study - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17143985/>.
4. Kan HS et al. Non-surgical treatment of knee osteoarthritis. *Hong Kong Med J* 2019;25(2):127-133.
5. Vasiliadis HS & Tsikopoulos K. Glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis. *World Journal of Orthopedics* 2017;8:1-11.
6. Page CJ, Hinman RS & Bennell KL. Physiotherapy management of knee osteoarthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2011;14:145-151.
7. Yaftali NA & Weber K. Corticosteroids and Hyaluronic Acid Injections. *Clinics in Sports Medicine* 2019;38:1-15.
8. Bennell KL, Hunter DJ & Paterson KL. Platelet-Rich Plasma for the Management of Hip and Knee Osteoarthritis. *Current Rheumatology Reports* 2017;19.
9. Shah RP et al. T1rho Magnetic Resonance Imaging at 3T Detects Knee Cartilage Changes After Viscosupplementation. *Orthopedics* 2015;38:e604-e610.
10. Bahrami MH, Raeissadat SA, Cheraghi M, Rahimi-Dehghan S & Ebrahimpour A. Efficacy of single high-molecular-weight versus triple low-molecular-weight hyaluronic acid intra-articular injection among knee osteoarthritis patients. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2020;21.
11. Evaniew N, Simunovic N & Karlsson J. Cochrane in CORR®: Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2014;472:2028-2034.
12. Wang Y et al. Effects of Hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2011;12.
13. Bellamy N et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. The Cochrane database of systematic reviews 2006, CD005321 (2006).
14. Adams ME et al. The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicenter trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. *Osteoarthritis and Cartilage* 1995;3:213-225.
15. Bannuru RR et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 2015;162:46-54.
16. Altman RD, Bedi A, Karlsson J, Sancheti P & Schemitsch E. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *The American Journal of Sports Medicine* 2016;44:2158-2165.
17. Hummer CD et al. High molecular weight Intraarticular hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: a network meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2020;21.

Effetti benefici della somministrazione di Fibraxen® nella gestione dei pazienti affetti da IBS associata a costipazione in assistenza primaria: uno studio preliminare

A. Penna^o, T. Magrone^o, M. Magrone*, C. Licci**, G. Pranzo[^], A. Tursi^{^^}

^o Specialista in Gastroenterologia Territoriale, Bari, Italia

^q Unità di Microbiologia e Virologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Consorziale di Bari, Italia

* Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università di Bari, Italia

** Specialista di Gastroenterologia Territoriale, Monopoli (BA), Italia

[^] Ambulatorio di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva "Valle D'Itria", Ospedale di Martina Franca, ASL (TA), Italia

^{^^} Servizio di Gastroenterologia Territoriale, ASL BAT, Barletta (BT)

Abstract

Background: Sebbene la sindrome da intestino irritabile (Irritable Bowel Syndrome, IBS) interessi fino al 3,5% della popolazione generale, non esiste, ad oggi, una terapia standard per questa patologia. Recentemente, per risolvere la stipsi, è stato proposto l'utilizzo di psillio, tamarindo, zenzero ed enzimi. L'obiettivo di questo studio è stato valutare l'efficacia di una nuova formulazione nutraceutica contenente psillio, tamarindo, zenzero ed enzimi come possibile rimedio naturale per la gestione della costipazione associata all'IBS.

Metodi: Abbiamo analizzato, per 6 mesi, l'efficacia di un nuovo prodotto nutraceutico (Fibraxen®) contenente psillio, tamarindo, zenzero ed enzimi somministrato a un dosaggio pari a 83,5 gr due volte al giorno. I pazienti sono stati valutati al basale (T0) e dopo 3 (T1) e 6 mesi (T2) di trattamento, successivamente a un mese di wash-out farmacologico, sulla base di un questionario che riportava l'andamento dei seguenti sintomi: dolore addominale, costipazione e flatulenza. Ogni sintomo è stato valutato mediante una Scala Analogica Visiva che variava da 3 (+++) severità del sintomo a 3 (- -) assenza del sintomo.

Risultati: Nello studio sono stati inclusi 20 pazienti (15 di sesso femminile e 5 di sesso maschile). È stata riscontrata una riduzione statisticamente significativa nel punteggio dei sintomi durante il trattamento e a 6 mesi. Conclusione: Nel presente studio preliminare è stato rilevato come la formulazione nutraceutica potrebbe essere uno degli strumenti da utilizzare in un approccio empirico al trattamento della costipazione nei pazienti affetti da IBS, specialmente quando si ritiene che un trattamento farmacologico non convenzionale associato a un'adeguata dieta alimentare sia preferibile a una terapia farmacologica inadeguata a breve e a lungo termine.

Parole chiave: psillio, tamarindo, zenzero, sindrome dell'intestino irritabile, Fibraxen nutraceutico, costipazione, dolore.

Introduzione

La sindrome dell'intestino irritabile (IBS) è caratterizzata da dolore addominale associato a disturbi dei movimenti intestinali con prevalenza di costipazione, conseguente flatulenza e distensione addominale. La prevalenza di questa patologia è di circa il 3,5%. Colpisce maggiormente il sesso femminile (4,49% rispetto al 2,45% nel sesso maschile), senza particolari differenze legate alla fascia d'età, sebbene siano presenti due picchi di incidenza nei pazienti sotto i 40 anni e oltre i 60 anni. Attualmente esistono molti trattamenti, ma sono esclusivamente sintomatici sia nel breve che nel lungo termine. Negli ultimi anni, tuttavia, data l'inefficacia dei trattamenti farmacologici, si è aperta una nuova frontiera di studio per la valutazione del microbiota intestinale, inizialmente condotta empiricamente e ora valutata mediante test genetici di precisione personalizzati, che rappresentano una possibilità di trattamento correttivo individuale degli squilibri nella popolazione di saprofiti del tratto intestinale, da associare ad una dieta in linea con le indicazioni derivanti dall'analisi genetica della popolazione resiliente nel nostro intestino. Da qui l'uso di trattamenti non più farmacologici, in quanto inadeguati e con effetti collaterali a lungo termine, ma piuttosto di integratori naturali noti come nutraceutici, i cui effetti curativi sull'apparato digerente sono ben noti.

Lo scopo del presente studio è stato valutare l'efficacia della nostra pratica clinica pragmatica e di routine nel trattare i pazienti con una diagnosi ben stabilita di IBS associata a costipazione ai quali abbiamo suggerito l'uso di questa formulazione nutraceutica. Fibraxen®, (prodotto da Specchiasol s.r.l. Bussolengo (VR), Italia) è una nuova formulazione nutraceutica per il trattamento della costipazione funzionale associata a meteorismo volta a migliorare la qualità della vita degli individui affetti da IBS. I principi attivi alla base della formulazio-

ne sono psillio, tamarindo, zenzero ed enzimi (amilasi, lipasi, proteasi, glucoamilasi, cellulasi, lattasi, pectinasi). Lo psillio è una fibra derivata dai semi della pianta *Plantago ovata*, contenenti mucillagine che, a contatto con l'acqua, si gonfia formando una sostanza gelatinosa densa che aumenta il volume della massa fecale e ne ammorbidisce il contenuto. Lo psillio stimola la peristalsi per migliorare la distensione addominale aumentando la quantità ma non la consistenza della massa fecale, che risulta ridotta in questi pazienti. Il tamarindo (*Tamarindus indica* L.) contiene composti fenolici e migliora il volume e la consistenza delle feci. Le radici di zenzero (*Zingiber officinale* Roscoe) stimolano la peristalsi e migliorano la digestione e l'eliminazione dei gas. Psillio, tamarindo e zenzero sono prodotti naturali che consentono un transito intestinale più rapido e completo, evitando il ristagno delle feci nel colon destro e nel cieco, tipico della costipazione funzionale, a sua volta complicata dalla fermentazione delle feci, con conseguente sviluppo di una flora batterica responsabile di una sequenza di sintomi quali distensione addominale, sensazione di peso epi-meso-gastrico, eruttazione, flatulenza, nausea, svuotamento ritardato dei primi tratti digestivi.

Metodi

2.1 Disegno dello studio: Il nostro studio ha incluso una valutazione preliminare dei dati ottenuti dalle procedure pragmatiche e di routine condotte in Assistenza Primaria da medici generici, gastroenterologi territoriali e ospedalieri e da altri specialisti che si occupano di IBS durante un periodo di trattamento di 6 mesi con Fibraxen® in pazienti affetti da IBS associata a costipazione e meteorismo. Tutti i dati dei pazienti sono stati resi completamente anonimi e lo studio è stato condotto in conformità agli standard etici stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki. Poiché lo studio ha adottato un disegno di ricerca retrospettivo, la legge italiana non ha richiesto l'approvazione del comitato etico.

2.2 Criteri dello studio: Sono stati inclusi nello studio un totale di 20 pazienti, di età > 18 anni, affetti da IBS associata a costipazione e meteorismo. Quindici pazienti [di sesso femminile (intervallo di età: 58-62, età media 60± 2 DS) e 5 di sesso maschile (intervallo di età: 59-63, età media 61± 1 DS)]. Il criterio di inclusione era rappresentato dall'arruolamento dei soli pazienti con IBS accertata, mentre il criterio di esclusione dalla presenza di patologie organiche. Qualsiasi altra terapia

per comorbidità è stata poi consentita e riportata sulla scheda di raccolta dati sul paziente.

2.3 Parametri analizzati: Per quanto riguarda l'endpoint primario, i soggetti hanno dovuto valutare i propri sintomi al basale (T0) e dopo 3 (T1) e 6 (T2) mesi di trattamento, successivamente a 1 mese di wash-out farmacologico, completando un questionario che riportava l'andamento dei seguenti sintomi: dolore addominale, costipazione, flatulenza. Ogni sintomo è stato valutato mediante una Scala Analogica Visiva, che variava da 3 (+) massima severità del sintomo a 3 (-) assenza del sintomo. L'endpoint secondario era rappresentato dalla tollerabilità, valutata in diversi soggetti, insieme agli effetti indesiderati osservati durante il trattamento associato alla terapia.

2.4 Trattamento e prodotto: Ai pazienti è stato raccomandato di assumere un'unica terapia a base di Fibraxen® (una bustina: 4,74 g) due volte al giorno. Fibraxen® è un prodotto nutraceutico contenente 8 gr di psillio, 135 mg di tamarindo, 15 mg di zenzero ed enzimi (30 mg) (amilasi, lipasi, proteasi, glucoamilasi, cellulasi, lattasi, pectinasi).

2.5 Analisi statistica: La differenza nei risultati è stata determinata utilizzando il test statistico bidirezionale (a due code) di Wilcoxon-Mann-Whitney. I dati sono stati analizzati utilizzando un software statistico per Windows 11. I valori con $p > 0,05$ sono stati considerati secondo la significatività.

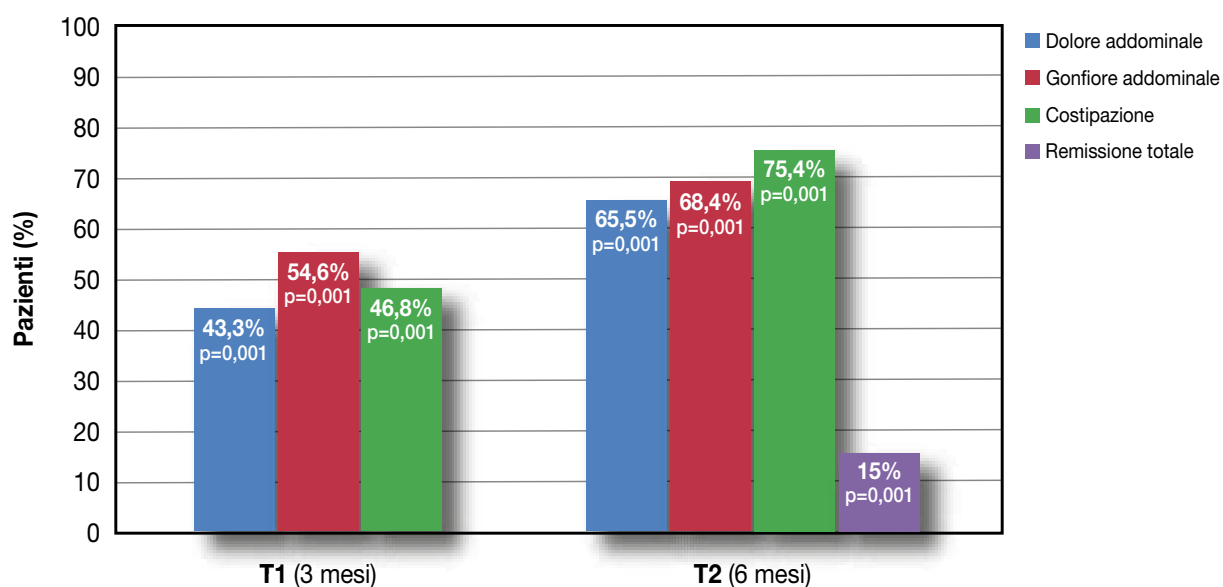
Risultati. Il 15% dei pazienti ha ottenuto una remissione completa dei sintomi. Al T1, è stata registrata una riduzione significativa del dolore addominale nel 43,3% ($p=0,001$) dei pazienti e del gonfiore addominale nel 54,6% ($p=0,001$). Al T2, è stata registrata una riduzione statisticamente significativa del dolore addominale nel 65,5% dei pazienti ($p=0,001$). Infine, il 15% dei pazienti ha ottenuto una remissione completa dei sintomi. Il gonfiore addominale si è ridotto in maniera significativa nel 68,4% dei pazienti ($p=0,001$). La costipazione si è ridotta al T1 del 46,8% e al T2 del 75,4%, rispettivamente (Tab. I; Fig. 1). Durante il trattamento non sono stati riportati casi di intolleranza o eventi avversi correlati a Fibraxen®.

Discussione: I dati preliminari hanno dimostrato che i prodotti naturali sono in grado di esercitare effetti benefici nei pazienti trattati per IBS associata a costipazione e meteorismo. Inoltre, Fibraxen®, associato a un corretto stile alimentare e a una precisa tipizzazione molecolare del microbiota intestinale (Wellmicro Gut Test), consente di raggiungere l'omeostasi intestinale e, di conseguenza, una simbiosi equilibrata tra l'ospite e il suo microbiota intestinale. I risultati ottenuti in tempo reale, supportati da uno studio di precisione scientificamente conva-

Tabella I. Andamento dei sintomi nei pazienti trattati con Fibraxen® al tempo T0, T1 e T2.

SINTOMI	T0 (basale)	T1 (3 mesi)	T2 (6 mesi)
Dolore addominale	20/20 pazienti (100%)	riduzione significativa in 9/20 pazienti (43,3%; p=0,001)	riduzione significativa in 13/20 pazienti (65,5%; p=0,001)
Gonfiore addominale	20/20 pazienti (100%)	riduzione significativa in 11/20 pazienti (54,6%; p=0,001)	riduzione significativa in 14/20 pazienti (68,4%; p=0,001)
Costipazione	20/20 pazienti (100%)	riduzione in 9/20 pazienti (46,8%)	riduzione in 15/20 pazienti (75,4%)
Remissione totale			3/20 pazienti (15%)

N. pazienti arruolati: 20 pazienti, di età > 18 anni. Quindici pazienti [di sesso femminile (intervallo di età: 58-62, età media 60± 2 DS) e 5 di sesso maschile (intervallo di età: 59-63, età media 61± 1 DS)]; Criterio di inclusione: IBS accertata; Sintomi valutati mediante Scala Analogica Visiva (3 (+) massima severità del sintomo, 3 (-) assenza del sintomo) al basale (T0) e dopo 3 (T1) e 6 (T2) mesi di trattamento, successivamente a un mese di wash-out farmacologico; Terapia: Fibraxen® (una bustina: 4,74 g) due volte al giorno.

Figura 1. Percentuale di pazienti che ha ottenuto una riduzione statisticamente significativa dei sintomi nei 6 mesi di trattamento con Fibraxen®.

lidato sul microbiota intestinale, ci incoraggiano a procedere nell'utilizzo di questo alimento nutraceutico mirato.

Conclusioni: Il presente studio evidenzia come i nutraceutici rappresentino una strategia innovativa nel trattamento delle malattie funzionali dell'apparato digerente caratterizzate da alterazioni della motilità e/o della qualità del contenuto fecale e delle comunità che costituiscono il microbiota intestinale. Il limite del presente studio è rappresentato dalla piccola dimensione del campione e, per questo motivo, saranno condotti

ulteriori studi. Tuttavia, questo studio rappresenta un modello utile, in quanto è stato condotto per un periodo di tempo limitato, su un campione omogeneo. Inoltre, il nostro studio suggerisce le possibilità future di un trattamento innovativo anche a lungo termine, basato sulla somministrazione orale di prodotti naturali (Fibraxen®), in quanto si è osservato un miglioramento dei parametri esaminati, senza l'insorgenza di effetti collaterali.

Consenso alla pubblicazione: Tutti i dati dei pazienti sono

stati resi completamente anonimi; pertanto, non si è reso necessario ottenere il loro consenso.

Conflitto di interesse: Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse, economici o altri interessi.

Approvazione etica e consenso alla partecipazione: Poiché lo studio ha adottato un disegno di ricerca retrospettivo, la legge italiana non ha richiesto l'approvazione del comitato etico.

Bibliografia

1. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossmann DA, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome foundation global study. *Gastroenterology* 2021; 160(1):99-114.e3.
2. Nikkha B, Bodagh M, Maleki I, Hekmatdoost A. Ginger in gastrointestinal disorders: A systematic review of clinical trials. *Food Sci Nutr* 2018; 71(1):96-108. <http://dx.doi.org/10.1002/fsn3.807> PMID:30680163.
3. Pertz HH, Lehmann J, Roth-Ehrang R, Elz S. Effects of ginger constituents on the gastrointestinal tract: Role of cholinergic M3 and serotonergic 5-HT3 and 5-HT4 receptors. *Planta Med* 2011; 77(10): 973-8. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1270747> PMID 21305447.
4. Brint EK, et al. Differential expression of toll-like receptors in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2011;106:329-336.
5. Kamyar T et al. Inhibitory effects of *Lactobacillus reuteri* on visceral pain by colorectal distension in Sprague-Dawley rats. *Gut* 2006;55:191-6.
6. Silk DB et al. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:508-18.
7. Moayyedi P et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010;59:325-32.
8. Ford AC et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1547-61.
9. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccaromyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol* 2010; 16:2202-22.
10. Hunter JO, Tuffnell Q, Lee AJ. Controlled trial of oligofructose in the management of irritable bowel syndrome. *J Nutr* 1999; 129 (7 Suppl): 1451S-3S.
11. Bermudez-Brito M et al. Probiotic mechanism of action. *Ann Nutr Metab* 2012;61:160-74.
12. Hoveyda N et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2009; 9:15.
13. Didari T et al. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Update systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21:3072-84.
14. Tiequin B, Guanqun C, Shuo Z. Therapeutic effects of *Lactobacillus* in treating irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Internal Med* 2015;54:243-9.
15. Bhattari et al. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder. *Am J Physiol Gastrointestinal Liver Physiol* 2017; Jan1:312(1): G52-G62.
16. Bharucha AE et al. Mechanism, Evaluation and Management of chronic constipation. *Gastroenterol* 2020 Apr;158(5):1232-1249.
17. Dai L et al. Inflammatory bowel syndrome and functional constipation management with integrative medicine: A systematic review. *World J Clin Cases* 2019 Nov 6;7(21):3486-3504.
18. Ashraf W et al. Effects of psyllium therapy on stool characteristics, colon transit and anorectal function in chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 1995 Dec;9(6):639-47.
19. Hu ML et al. Effect of ginger on gastric motility and symptoms of functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2011 Jan;17(1):105-10.
20. Bahrami HR, Hamed S, Salari R, Noras M. Herbal Medicines for the Management of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Electron Physician* 2016;8:2719-2725.
21. Cheng CW, Bian ZX, Wu TX. Systematic review of Chinese herbal medicine for functional constipation. *World J Gastroenterol* 2009;15:4886-4895.
22. Yao YB, Cao YQ, Guo XT, Yi J, Liang HT, Wang C, Lu JG. Biofeedback therapy combined with traditional Chinese medicine prescription improves the symptoms, surface myoelectricity, and anal canal pressure of the patients with spleen deficiency constipation. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:830714.
23. Wennerberg J, Sharma S, Nilsson PM, Ohlsson B. A possible association between early life factors and burden of functional bowel symptoms in adulthood. *Scand J Prim Health Care* 2021 Dec;39(4):506-514. doi: 10.1080/02813432.2021.2004823.
24. Jalanka J, Major G, Murray K, Singh G, Nowak A, Kurtz C, Silos-Santiago I, Johnston JM, de Vos WM, Spiller R. The Effect of Psyllium Husk on Intestinal Microbiota in Constipated Patients and Healthy Controls. *Int J Mol Sci* 2019 Jan 20;20(2):433. doi: 10.3390/ijms20020433.
25. Gunn D, Abbas Z, Harris HC, Major G, Hoad C, Gowland P, Marciani L, Gill SK, Warren FJ, Rossi M, Remes-Troche JM, Whelan K, Spiller RC. Psyllium reduces inulin-induced colonic gas production in IBS: MRI and in vitro fermentation studies. *Gut* 2021 Aug 5;gutjnl-2021-324784. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324784.
26. Li X, Guo R, Wu X, Liu X, Ai L, Sheng Y, Song Z, Wu Y. Dynamic digestion of tamarind seed polysaccharide: Indigestibility in gastrointestinal simulations and gut microbiota changes in vitro. *Carbohydr Polym* 2020 Jul 1;239:116194. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.116194.

Finasteride topica veicolata in idrossipropilchitosano: razionale, farmacologia e dati clinici

Massimo Milani

Direzione Medica Cantabria Labs Difa Cooper

Abstract

La finasteride rappresenta, insieme al minoxidil topico, l'unico farmaco con indicazione per il trattamento dell'alopecia androgenetica (AGA). La finasteride è in grado di contrastare, soprattutto a livello del bulbo, la iperproduzione di diidrotestosterone (DHT) agendo come antagonista dell'enzima 5-alfa-reduttasi, responsabile della trasformazione del testosterone in DHT. Elevati livelli di DHT a livello del bulbo pilifero causano un aumento della produzione di sebo e sembrano favorire il processo di miniaturizzazione del capello, meccanismo questo responsabile della alterazione della fase di anagen con un progressivo accorciamento della crescita del capello e trasformazione verso il vello. La finasteride assunta per via orale, alla dose di 1 mg al giorno ha dimostrato di essere un trattamento efficace nell'AGA. L'assunzione di finasteride orale è in grado di aumentare il numero di nuovi capelli in soggetti con AGA. In particolare, gli effetti clinici della finasteride nell'AGA, sulla base degli studi clinici condotti, si caratterizzano per l'ottenimento dei seguenti effetti: blocco o riduzione della perdita dei capelli; aumento numero di capelli terminali e miglioramento clinico. Il blocco dell'enzima target dell'azione farmacodinamica della finasteride, la 5-alfa-reduttasi, in particolare di tipo II, quando la finasteride viene assunta per via orale si attua a livello sistemico anche in tessuti extra cuoio capelluto. Tale azione sistemica, e quindi non selettiva, della finasteride orale può rendere ragione della comparsa di effetti collaterali, soprattutto a livello sessuale (riduzione della libido, disfunzione erettile etc.). Questi effetti collaterali sono comunque limitati (in genere si osservano nel 3,5-4% dei pazienti trattati) e generalmente si risolvono completamente alla sospensione del trattamento. Tuttavia, questi aspetti relativi al profilo di sicurezza e tollerabilità hanno in parte limitato l'utilizzo clinico della finasteride orale nell'approccio terapeutico dell'AGA. Per tale motivo fin dalla sua commercializzazione molti dermatologi hanno deciso di utilizzare formulazioni galeniche topiche di finasteride, con l'obiettivo di ottenere in tal modo un effetto selettivo e limitato. Tuttavia, le diverse formulazioni galeniche utilizzate (lozioni, gel etc.) con concentrazioni variabili di finasteride (da 0,005% al 2%) hanno in parte dimostrato

che la finasteride somministrata topicamente era in grado di svolgere una azione anti caduta, ma nel contempo non assicurava una selettività di azione, in quanto l'assorbimento transcutaneo della finasteride risulta particolarmente efficiente. Di conseguenza le formulazioni topiche galeniche di finasteride esercitano un effetto di blocco della 5-alfa-reduttasi non solo a livello del cuoio capelluto ma anche a livello sistemico. Dopo assunzione di finasteride 1 mg al giorno per via orale, l'entità di riduzione dei livelli di DHT sierici è di circa il 50-65%. Tale riduzione si osserva anche se si utilizzano formulazioni galeniche di finasteride. **Recentemente è stata sviluppata una formulazione innovativa di finasteride topica in spray che utilizza come veicolo l'idrossipropilchitosano (HPC), un eccipiente idrofilo con elevata affinità per la cheratina.** Questo prodotto, attualmente registrato come farmaco con indicazione trattamento dell'AGA nell'uomo è l'unica formulazione topica farmaceutica di finasteride. **Uno studio clinico su ampia casistica ha dimostrato che la finasteride topica veicolata in HPC risulta equi-efficace nel rallentare la caduta dei capelli e nell'aumentare la formazione di nuovi capelli in soggetti maschi affetti da AGA.** Questo risultato si è ottenuto nonostante un minore effetto "sistemico" sul DHT circolante che infatti si è ridotto del 50% nei soggetti trattati con finasteride orale e solo del 34% nei soggetti trattati con la finasteride topica. Questo dato supporta pertanto il concetto di formulazione "selettiva" del farmaco in confronto alla finasteride orale. **Nello stesso studio, che è durato 6 mesi, la percentuale di soggetti che hanno riportato effetti collaterali relativi alla sfera sessuale è stato del 4,8% nel gruppo finasteride orale e del 2,8% nel gruppo finasteride topica. In conclusione: la finasteride topica 0,25% veicolata in HPC rappresenta un'alternativa terapeutica innovativa nell'approccio al trattamento dell'AGA maschile.** Questa formulazione, grazie alla sua composizione (0,25% di finasteride) ed al veicolo (HPC), permette una veicolazione calibrata del principio attivo, con una selettività di azione a livello del cuoio capelluto che si traduce con una significativa minore azione sistemica in confronto alla finasteride orale. **L'efficacia clinica di questa formulazione topica è sovrapponibile a quella orale ma con un profilo di tollerabilità e sicurezza ancora migliore.**

Finasteride: meccanismo di azione

La finasteride è un inibitore specifico della 5-alfa-reduttasi di tipo II, l'enzima che catalizza la conversione del testosterone in diidrotestosterone (DHT) (1). La finasteride dopo somministrazione orale, presenta un buon assorbimento indipendentemente dalla presenza di cibo, con una biodisponibilità dell'80% (2). Viene metabolizzata nel fegato ed escreta con le urine e le feci, con un'emivita di 5-6 ore. La finasteride è utilizzata per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna, del cancro alla prostata e dell'alopecia androgenetica (3). La finasteride è stata introdotta negli Stati Uniti nel 1992 (finasteride 5 mg) per il trattamento dell'iperplasia prostatica e nel 1997 (finasteride 1 mg) per il trattamento dell'alopecia androgenetica. La molecola in particolare è in grado di inibire uno dei due sottotipi di 5-alfa-reduttasi, in particolare l'isoenzima di tipo II (4). Legandosi con la 5-alfa-reduttasi la finasteride impedisce al testosterone di trasformarsi in diidrotestosterone (DHT) producendo un abbassamento dei valori del DHT e un aumento dei valori del testosterone plasmatici. Nel corso dello studio PLESS si è osservato che a 24 mesi dall'inizio della terapia è stata registrata una riduzione media dei valori plasmatici di DHT del 70% e un aumento medio dei valori plasmatici di testosterone del 10-20% (5). I valori del testosterone circolante, seppur aumentati, sono rimasti entro i limiti fisiologici. Inoltre, la finasteride non ha prodotto alcun effetto, rispetto al placebo, sui livelli plasmatici di cortisolo, estradiolo, prolattina e tiroxina; ha prodotto un aumento non eccedente i limiti fisiologici dei valori dell'ormone luteinizzante (LH) e dell'ormone follicolo-stimolante (FSH). Altri studi hanno misurato una riduzione di DHT nello scalpo pari a circa il 64% e il 69% del totale alle dosi, rispettivamente, di 1 mg e 5 mg/die dopo 42 giorni (6).

Finasteride orale: efficacia nel trattamento dell'AGA

L'alopecia androgenetica è causata da una eccessiva attività dei recettori intrafollicolari per gli androgeni, dovuta a fattori locali (es. un aumento del numero di recettori o un aumento della produzione locale di testosterone), o a fattori sistemici (es. un aumento degli androgeni circolanti) (7). Le aree più colpite dalla caduta dei capelli sono quelle associate ad una maggiore densità di recettori per gli androgeni, in particolare per

il diidrotestosterone che ha per questi recettori un'affinità cinque volte superiore al testosterone. La finasteride rappresenta, insieme al minoxidil topico, l'unico farmaco con indicazione trattamento dell'alopecia androgenetica (AGA) (8). La finasteride è in grado di contrastare, soprattutto a livello del bulbo, la iperproduzione di diidrotestosterone (DHT) agendo come antagonista dell'enzima 5-alfa-reduttasi, responsabile della trasformazione del testosterone in DHT (9). Elevati livelli di DHT a livello del bulbo pilifero causano un aumento della produzione di sebo e sembrano favorire il processo di miniaturizzazione del capello, meccanismo questo responsabile della alterazione della fase di anagen con un progressivo accorciamento della crescita del capello e trasformazione verso il vello (10). Numerosi studi clinici hanno dimostrato l'efficacia di questo farmaco (11). I soggetti con alopecia del vertice lieve-moderata sono stati trattati con 1 mg/die di finasteride o con placebo per periodi fino a due anni. Oltre la metà degli uomini trattati con finasteride ha ottenuto risultati soddisfacenti, con un aumento del numero, dello spessore e della lunghezza dei capelli, mentre nel 90% dei casi si è avuto un arresto della caduta. Negli studi della durata di due anni, il numero dei capelli è rimasto stabile nei soggetti che hanno continuato il trattamento per il secondo anno, mentre nel gruppo che nel corso del secondo anno ha assunto placebo i capelli hanno ripreso a cadere. Per tale motivo, se il paziente presenta una risposta clinica soddisfacente, il trattamento deve essere assunto indefinitamente. Uno studio a lungo termine verso placebo, durato complessivamente 5 anni, ha arruolato inizialmente 1553 uomini dai 18 ai 41 anni con alopecia del vertice lieve-moderata (779 trattati con finasteride e 774 con placebo). Dopo i primi 12 mesi, ai pazienti è stato richiesto di proseguire il trattamento che stavano ricevendo, valutando anno per anno la loro disponibilità a proseguire fino ad arrivare a 5 anni. I pazienti trattati con finasteride hanno, nel 65% dei casi mantenuto o aumentato il numero di capelli per 2 cm quadrati che avevano all'inizio dello studio mentre quelli che hanno proseguito il trattamento con placebo hanno per la maggior parte continuato a perdere capelli. L'effetto della finasteride può non rendersi evidente prima di 4-6 mesi. Il blocco dell'enzima target dell'azione farmacodinamica della finasteride, la 5-alfa-reduttasi, in particolare il tipo II, quando la finasteride viene assunta per via orale si attua a livello sistemico anche in tessuti extra cuoio capelluto (12). Tale azione sistemica, e quindi non selettiva, della finasteride orale può rendere ragione della comparsa di effetti collaterali, soprattutto a livello sessuale (riduzione della libido, disfunzione erettile

etc.). Questi effetti collaterali sono comunque limitati (in genere si osservano nel 3,5-4% dei pazienti trattati) e generalmente si risolvono completamente alla sospensione del trattamento. I dati della letteratura, nello specifico, riportano nei soggetti trattati con finasteride orale una diminuzione della libido, difficoltà nell'erezione, diminuzione del volume dell'eiaculato nel 4,2% (vs 2,2% nel placebo). Tuttavia, questi aspetti relativi al profilo di sicurezza e tollerabilità hanno in parte limitato l'utilizzo clinico della finasteride orale nell'approccio terapeutico dell'AGA. Il meccanismo di azione della finasteride si incentra sul blocco della 5-alfa-reduttasi presente a livello del cuoio capelluto. Per tale motivo fin dalla sua commercializzazione nella formulazione orale, molti dermatologi hanno percorso la via di utilizzare formulazioni galeniche topiche di finasteride, con l'obiettivo di ottenere in tal modo un effetto selettivo e limitato utilizzando la finasteride per questa via di somministrazione. Tuttavia, le diverse formulazioni galeniche utilizzate (lozioni, gel etc.) con concentrazioni variabili di finasteride (da 0,005% al 2%) hanno in parte dimostrato che la finasteride assunta topicamente era in grado di svolgere un'azione anti caduta, ma allo stesso tempo non assicurava una selettività di azione, in quanto l'assorbimento transcutaneo della finasteride risulta particolarmente efficiente. Di conseguenza le formulazioni topiche galeniche di finasteride esercitano un effetto di blocco della 5-alfa-reduttasi non solo a livello del cuoio capelluto ma anche a livello sistemico. Dopo assunzione di finasteride 1 mg al giorno per via orale, l'entità di riduzione dei livelli di DHT sierici è di circa il 55-70%. Tali livelli di riduzione del DHT circolante si osservano anche nei pazienti trattati con formulazioni galeniche di finasteride.

La finasteride topica veicolata in HPC: caratteristiche farmacocinetiche, dati clinici di efficacia ed esperienza di *real-life*

Recentemente è stata sviluppata una formulazione innovativa di finasteride topica in spray che utilizza come veicolo l'idrossipropilchitosano (HPC), un eccipiente idrofilo con elevata affinità per la cheratina (13,14). La definizione della composizione del prodotto finito è il risultato di specifici studi di penetrazione cutanea in vitro che hanno identificato

nella formulazione con HPC e finasteride allo 0,25% quella composizione che permette una veicolazione ottimale della finasteride a livello del tessuto target (bulbo pilifero) riducendo in modo sensibile l'assorbimento sistemico (15,16). Come abbiamo visto per le formulazioni galeniche, un eccessivo assorbimento transcutaneo della finasteride applicata topicamente utilizzando eccipienti tradizionali (come l'alcol o il propilenglicole) non assicura una selettività di azione farmacodinamica, in quanto la finasteride dopo applicazione topica, va in circolo ed è in grado di inibire la 5-alfa-reduttasi anche a livello tissutale extra cuoio capelluto (17). Questo prodotto, attualmente registrato come farmaco con indicazione trattamento dell'AGA nell'uomo è l'unica formulazione topica farmaceutica di finasteride (concentrazione del 0,25%) in veicolo HPC. **Uno studio clinico su ampia casistica (18) ha dimostrato che la finasteride topica veicolata in HPC risulta equi-efficace rispetto a finasteride orale nel rallentare la caduta dei capelli e nell'aumentare la formazione di nuovi capelli in soggetti maschi affetti da AGA.** Questo risultato si è ottenuto nonostante un minore effetto "sistemico" sul DHT circolante che infatti si è ridotto del 55% nei soggetti trattati con finasteride orale e del solo 34% nei soggetti trattati con la finasteride topica. Questo dato supporta pertanto il concetto di formulazione "selettiva" di finasteride in confronto alla finasteride orale. **L'efficacia clinica della finasteride topica non è risultata essere influenzata della lunghezza e dall'intensità dei capelli nei siti di applicazione. Nello stesso studio, che è durato 6 mesi, la percentuale di soggetti che hanno riportato effetti collaterali relativi alla sfera sessuale è stato del 4,8% nel gruppo finasteride orale e del 2,8% nel gruppo finasteride topica (19).** Questa innovativa formulazione di finasteride, che rappresenta certamente la più rilevante novità negli ultimi 20 anni nell'ambito dei progressi terapeutici dell'AGA, è già in commercio in Italia da più di 12 mesi. Sono a disposizione dati di efficacia clinica e di sicurezza di post-marketing su più di un migliaio di pazienti trattati con questo prodotto. Le foto delle figure rappresentano soggetti con AGA di grado lieve/moderato trattate in condizione di *real-life* e documentano i risultati clinici ottenuti in genere dopo 6-9 mesi di terapia (foto al basale e dopo terapia con finasteride topica in HPC) e ne confermano il profilo di efficacia.

FINASTERIDE TOPICA VEICOLATA IN IDROSSIPROPILCHITOSANO 2-4 EROGAZIONI

Età del paziente 21 anni.



A

B

Età del paziente 28 anni.



A

B

Età del paziente 22 anni.



A

B

Età del paziente 30 anni.



A

B

Età del paziente 41 anni.



A

B

Età del paziente 47 anni.



A

B

Età del paziente 45 anni.



A

B

Età del paziente 57 anni.



A

B

Ringraziamenti

Si ringraziano i dottori:

Bianca Festa (Afragola), Victor Mandel (Modena), Simona Schianchi (Modena), Marzia Sgarito (Palermo), Sabrina Gronchi (Milano), Giuseppina Bulciolu (Ferrara), Andrea Sechi (Vicenza), Giuseppe Gallo (Torino), Marina Vastarella (Napoli), Francesco Tassone (Roma), Anna Bordin (Padova) (per aver fornito le immagini fotografiche di soggetti con AGA trattati con finasteride topica come monoterapia).

A: basale; B: dopo terapia con finasteride topica

Key Message

- La finasteride, insieme al minoxidil, è l'unico farmaco autorizzato per il trattamento dell'alopecia androgenetica (AGA).
- La finasteride è efficace nell'AGA perchè agisce inibendo l'enzima 5-alfa-reduttasi di tipo II, a livello del bulbo pilifero del cuoio capelluto contrastando il processo di miniaturizzazione del capello.
- La finasteride alla dose di 1 mg al giorno per somministrazione orale, tuttavia, non presenta un'azione selettiva in quanto svolge la sua azione su tutti i tessuti che esprimono l'enzima target.
- L'azione farmacologica sistemica della finasteride assunta per bocca può rendere ragione degli eventuali effetti secondari, soprattutto a livello sessuale, che si osservano in circa il 3-4% dei pazienti reversibili alla sospensione del trattamento.
- L'applicazione topica di finasteride, offrendo un effetto farmacologico localizzato al cuoio capelluto, può rappresentare una soluzione a questo problema.
- Le formulazioni galeniche di finasteride tuttavia non presentano una selettività di azione, in quanto una quota rilevante di principio attivo viene assorbita a livello sistemico con conseguente inibizione della 5-alfa-reduttasi anche nei tessuti extra cuoio capelluto.
- **La finasteride topica al 0,25% veicolata in Idrossipropilchitosano (HPC) ha dimostrato in studi preclinici di avere un ridotto assorbimento sistemico, concentrando la sua azione farmacologica a livello del bulbo pilifero.**
- **Uno studio clinico in soggetti con AGA, randomizzato in doppio cieco, ha dimostrato che la finasteride topica in HPC presenta una efficacia sovrapponibile alla finasteride orale 1 mg ma con una significativa maggiore selettività di azione e ridotta esposizione sistemica. Questa maggiore selettività si è accompagnata ad un migliore profilo di sicurezza rispetto alla formulazione orale.**

Bibliografia

1. McClellan KJ et al. Finasteride: a review of its use in male pattern hair loss. *Drugs* 1999;57:111.
2. Rittmaster RS. Finasteride. *New England Journal of Medicine* 1994;330(2):120-125.
3. Steiner JF. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of finasteride. *Clinical pharmacokinetics* 1996;30(1):16-27.
4. Aggarwal S, Thareja S, Verma A, Bhardwaj TR, Kumar M. An overview on 5alpha-reductase inhibitors, in *Steroids*, vol. 75, n. 2, febbraio 2010, pp. 109-53.
5. Roehrborn CG, Lee M, Meehan A, Waldstreicher J, & PLESS Study Group. Effects of finasteride on serum testosterone and body mass index in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003;62(5):894-899.
6. Drake L, Hordinsky M, Fiedler V, Swinehart J, Unger WP, Cotterill PC, Thiboutot DM, Lowe N, Jacobson C, Whiting D, Stieglitz S. The effects of finasteride on scalp skin and serum androgen levels in men with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* vol. 41, n. 4, ottobre 1999, pp. 550-4.
7. Lolli F, Pallotti F, Rossi A, Fortuna MC, Caro G, Lenzi A, Lombardo F. Androgenetic alopecia: a review. *Endocrine* 2017;57(1):9-17.
8. Price VH. Treatment of hair loss. *N Engl J Med* 1999;964-973.
9. Mella JM, Perret MC, Manzotti M, Catalano HN, Guyatt G. Efficacy and safety of finasteride therapy for androgenetic alopecia: a systematic review. *Archives of dermatology* 2010;146(10):1141-1150.
10. Zouboulis CC, Akamatsu H, Stephanek K, Orfanos CE. Androgens affect the activity of human sebocytes in culture in a manner dependent on the localization of the sebaceous glands and their effect is antagonized by spironolactone. *Skin Pharmacology and Physiology* 1994;7(1-2):33-40.
11. Lee SW, Juhasz M, Mobasher P, Ekelem C, Mesinkovska NA. A systematic review of topical finasteride in the treatment of androgenetic alopecia in men and women. *Journal of drugs in dermatology: JDD* 2018;17(4):457.
12. Gupta AK, Venkataraman M, Talukder M, Bamimore MA. Finasteride for hair loss: A review. *Journal of Dermatological Treatment* 2021;1-9.
13. Sparavigna A, Caserini M, Tenconi B, De Ponti I, Palmieri R. Effects of a novel nail lacquer based on hydroxypropyl-chitosan (HPCH) in subjects with fingernail onychoschizia. *J Dermatol Clin Res* 2014;2(2):1013.
14. Caserini M, Radicioni M, Leuratti C, Terragni E, Iorizzo M, Palmieri R. Effects of a novel finasteride 0.25% topical solution on scalp and serum dihydrotestosterone in healthy men with androgenetic alopecia. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 2016;54(1):19.
15. Tampucci S, Burgalassi S, Chetoni P, Lenzi C, Pirone A, Mailland F, Monti D. Topical formulations containing finasteride. Part II: determination of finasteride penetration into hair follicles using the differential stripping technique. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2014;103(8):2323-2329.
16. Caserini M, Radicioni M, Leuratti C, Terragni E, Iorizzo M, Palmieri R. Effects of a novel finasteride 0.25% topical solution on scalp and serum dihydrotestosterone in healthy men with androgenetic alopecia. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 2016;54(1):19.
17. Mazzarella GF, Loconsole GF, Cammisà GA, Mastrolonardo GM, Vena GA. Topical finasteride in the treatment of androgenic alopecia. Preliminary evaluations after a 16-month therapy course. *Journal of dermatological treatment* 1997;8(3):189-192.
18. Piraccini BM, Blume-Peytavi U, Scarci F, Jansat JM, Falqués M, Otero R. Topical Finasteride Study Group. Efficacy and safety of topical finasteride spray solution for male androgenetic alopecia: A phase III, randomized, controlled clinical trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2022;36(2):286-294.
19. Caretopic™. Riassunto delle caratteristiche del Prodotto. Depositato AIFA.

NORME PER GLI AUTORI

I lavori vanno inviati alla redazione via posta elettronica, completi delle eventuali figure e tabelle, come documenti word. Ogni articolo deve essere corredato di un riassunto e di un summary che non superi, in lunghezza, i 1.100 caratteri (spazi inclusi); per figure e tabelle è necessario sempre specificare il riferimento bibliografico. Le voci che costituiscono la bibliografia devono essere numerate secondo l'ordine numerico in cui compaiono nel testo; nel caso di una bibliografia generale, per cui non siano previste citazioni nel testo, le voci vanno elencate in ordine alfabetico senza numeri: in entrambi i casi seguendo le norme della letteratura internazionale come mostrato di seguito.

- Articoli da riviste: cognome e iniziale del nome dell'Autore o degli Autori, titolo del lavoro, nome della rivista, anno, volume,

pagine (es: Pern F, Miller F. Treatment of bronchitis. *N Engl J Med* 1990;8:14-19).

- Capitoli di libri: cognome, nome dell'Autore o degli Autori, titolo del lavoro, nome Autori del libro, o degli Editors (Eds) titolo del libro, Editore, Anno, pagine.
- Libri, volumi: cognome, nome dell'Autore o degli Autori, o degli Editors (Eds) titolo del libro, Editore, anno, ristampe.

Ogni lavoro viene sottoposto alla valutazione della direzione medica. Una volta approvati, gli articoli vengono revisionati, impaginati e corretti dalla redazione, che provvede ad inviarli all'Autore per l'autorizzazione alla stampa.

NORME AMMINISTRATIVE

La rivista è posta sotto la tutela delle leggi internazionali sulla stampa.

È riservata la proprietà letteraria di qualsiasi articolo pubblicato su "Farmaci" e ne è vietata la riproduzione anche parziale (Figure etc.) anche citando la fonte. La proprietà è riservata anche per i Supplementi e per gli Estratti curati dalla rivista.

Medizioni S.r.l. non garantisce sull'efficacia e la qualità dei prodotti descritti nelle pagine commerciali.

Direzione della rivista:

Medizioni S.r.l. - Via Monte delle Gioie,13 - 00199 Roma

Condizioni di abbonamento:

Anno 2022 € 48,00

Per informazioni inerenti alla rivista potete contattarci tramite email: amministrazione@medizioni.it

