



## PAPERS IN PILLS - 6

COMITATO CARTILAGINE E MEDICINA  
RIGENERATIVA - febbraio 2022



Cari soci,

Ben trovati con il primo appuntamento del 2022 di “Papers in Pills”, rubrica promossa dal Comitato Cartilagine e Medicina Rigenerativa SIAGASCOT per favorire l’aggiornamento sulle nuove conoscenze nell’ambito dei trattamenti cartilaginei e della medicina rigenerativa. Ad oggi, tra i trattamenti biologici più studiati e altrettanto dibattuti c’è senza alcun dubbio il Platelet-Rich Plasma (PRP) che, grazie alle sue elevate concentrazioni di piastrine, fattori di crescita, citochine e molecole bioattive, ha trovato un largo utilizzo in numerose patologie ortopediche, prima su tutte l’osteoartrite (OA) di ginocchio. L’uso intra-articolare del PRP ha dimostrato un effetto omeostatico, piuttosto che rigenerativo, sebbene il suo meccanismo d’azione e i suoi target precisi non siano stati ancora identificati. Andiamo a scoprire quali sono le novità più importanti relative al PRP nel trattamento infiltrativo dell’OA di ginocchio.

Vi auguriamo una piacevole lettura di “Papers in Pills”!

Il Comitato Cartilagine e Medicina Rigenerativa

### PRP E OA: IMPORTANTI NOVITA’ DA STUDI PRE-CLINICI E CLINICI

#### **Il PRP ha effetti “disease-modifying” per l’OA: evidenze precliniche!**

La valutazione del potenziale del PRP nel contrastare la progressione dell’OA si basa in gran parte su modelli animali, i quali svolgono un ruolo cruciale nella comprensione degli effetti strutturali di nuovi approcci terapeutici. Una recente revisione sistematica della letteratura dell’Orthobiologics Initiative (ORBIT) della società ESSKA ha individuato ben 44 articoli (per un totale di 1251 animali) che hanno valutato gli effetti disease-modifying del PRP nel trattamento dell’OA. Il PRP ha dimostrato effetti positivi nel 68% degli studi, attenuando la progressione del danno cartilagineo e riducendo l’infiammazione sinoviale rispetto ai controlli OA. Inoltre, il PRP ha determinato modifiche nei livelli dei biomarkers correlati al metabolismo della cartilagine e all’infiammazione, e ha determinato benefici clinici nell’80% degli animali, un risultato importante se si considera che negli animali è assente l’effetto placebo. Il PRP sembra quindi avere effetti disease-modifying: bisogna trovare però il modo di traslarli con successo anche nella pratica clinica!

Boffa A et al. “Platelet-rich plasma injections induce disease-modifying effects in the treatment of osteoarthritis in animal models” KSSTA 2021

#### **Ma i risultati clinici sono ancora controversi...**

Oltre agli effetti “disease-modifying”, il PRP ha dimostrato anche una certa efficacia clinica, con numerosi studi randomizzati (RCT) e metanalisi che ne hanno documentato la superiorità rispetto al placebo. Tuttavia, un recente RCT in doppio cieco ha clamorosamente messo in discussione la sua efficacia. Infatti, questo studio, condotto su 288 pazienti con OA di ginocchio (grado 2-3 sec. Kellgren-Lawrence - KL), non ha osservato differenze statisticamente significative tra 3 infiltrazioni di PRP povero di leucociti (concentrazione di piastrine molto bassa) e 3 infiltrazioni di soluzione salina fino a 12 mesi di follow-up. Inoltre, non è stata segnalata alcuna differenza anche nella valutazione mediante risonanza magnetica. I risultati di questo RCT, il più grande del campo finora, mettono in seria discussione l’utilità del PRP (del PRP in generale ma in particolare di questo tipo di PRP) nel trattamento dei pazienti con OA di ginocchio, e nuove ricerche dovranno analizzare i fattori che possono influenzare la risposta e ottimizzare questo trattamento biologico.

Bennel KL et al. “Effect of Intra-articular PRP vs Placebo Injection on Pain and Medial Tibial Cartilage Volume in Patients With OA” JAMA 2021



## PAPERS IN PILLS - 6

COMITATO CARTILAGINE E MEDICINA  
RIGENERATIVA - febbraio 2022



### PRP E OA: QUESTIONE DI COMPOSIZIONE O DI TARGET?

#### **La presenza dei leucociti influisce sull'efficacia clinica del PRP?**

Uno degli argomenti più dibattuti relativamente all'efficacia del PRP è sicuramente la presenza o meno dei leucociti al suo interno. Se da un lato studi preclinici suggeriscono che i leucociti possano essere deleteri e compromettere gli effetti del PRP, dall'altro lato vi sono evidenze che supportano il loro uso per il rilascio di citochine con azione anabolica. Un recente RCT in doppio cieco ha finalmente chiarito la questione anche nella pratica clinica: 192 pazienti con OA di ginocchio (grado 1-3 KL) sono stati trattati con 3 infiltrazioni di PRP ricco (LR-PRP) o povero di leucociti (LP-PRP) e valutati fino a 12 mesi di follow-up. I due PRP differivano solo in termini di leucociti, mentre avevano simili concentrazioni piastriniche ( $>1000 \times 10^9/L$ ). Lo studio ha documentato un miglioramento significativo degli score clinici fino a 12 mesi in entrambi i gruppi, e non è stata trovata alcuna differenza significativa tra LR-PRP e LP-PRP in termini di efficacia clinica, eventi avversi e fallimenti. Pertanto, la presenza di leucociti non sembra influenzare significativamente i risultati clinici delle infiltrazioni di PRP nel trattamento dell'OA di ginocchio.

Di Martino A et al. "Leukocyte-Rich versus Leukocyte-Poor PRP for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Double-Blind RCT" AJSM 2022

#### **Il PRP può favorire il ritorno allo sport in pazienti sportivi con OA di ginocchio?**

Negli ultimi anni abbiamo assistito ad un aumento dell'attività sportiva nella popolazione, con un numero sempre maggiore di traumi del ginocchio ed un aumento dell'incidenza di OA e degenerazione della cartilagine a carico di questa articolazione. Questi pazienti, spesso giovani, presentano ancora alte richieste funzionali e non sono considerabili candidati ideali per la protesì. Uno studio prospettico ha valutato 47 pazienti "sportivi" (età < 50 anni) con degenerazione cartilaginea o OA (grado 1-3 KL) trattati con 3 infiltrazioni di PRP e seguiti fino a 24 mesi di follow-up. È stato osservato un miglioramento significativo di tutti gli score clinici (IKDC, EQ-VAS e Tegner) fino all'ultimo follow-up. Il 77% dei pazienti è tornato a svolgere attività sportiva, sebbene solo il 49% sia tornato a svolgere lo stesso livello di attività praticata prima della comparsa dei sintomi. Alla luce dei risultati di questo studio, i pazienti sottoposti a trattamento con PRP devono essere informati delle limitate possibilità di tornare a svolgere attività sportive ad alto impatto.

Altamura A et al. "Platelet-Rich Plasma for Sport-Active Patients with Knee Osteoarthritis: Limited Return to Sport" Biomed Res Int. 2020

#### **Le infiltrazioni intra-ossee di PRP possono migliorare l'outcome?**

È ormai noto che l'osso subcondrale riveste un ruolo cruciale nell'eziologia e nella patogenesi dell'OA di ginocchio. La presenza di alterazioni subcondrali sembra inoltre correlare con la gravità dei sintomi clinici. Per tali motivi, sta crescendo sempre di più l'interesse nel trattare non solo l'ambiente articolare, ma anche l'osso subcondrale. Un recente RCT in singolo cieco ha valutato 50 pazienti con OA di ginocchio (KL 3) trattati con una combinazione di infiltrazioni intra-articolare ed intra-ossea (gruppo trattamento) di PRP o con la sola infiltrazione intra-articolare (gruppo controllo). Entrambi i gruppi hanno avuto un miglioramento significativo negli score VAS dolore e KOOS, senza differenze significative tra di essi. Per di più, i pazienti del gruppo trattamento hanno avuto un numero maggiore di eventi avversi legati alla procedura infiltrativa e hanno assunto maggiori quantità di paracetamolo, mettendo pertanto in dubbio il reale beneficio delle infiltrazioni intra-ossee di PRP.

Barman A et al. "Single intra-articular injection with or without intra-osseous injections of platelet-rich plasma in the treatment of osteoarthritis knee: A single-blind, randomized clinical trial." Injury 2022