

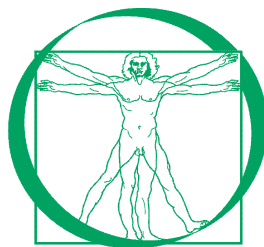
Indicizzata  
in  
BIOSIS Previews  
EMBASE  
SCOPUS  
SCIENCE CITATION INDEX  
EXPANDED (SciSearch)  
con IMPACT FACTOR

# MEDICINA DELLO SPORT

RIVISTA DELLA FEDERAZIONE MEDICO SPORTIVA ITALIANA

OFFICIAL JOURNAL OF THE EUROPEAN FEDERATION  
OF SPORTS MEDICINE ASSOCIATIONS

VOLUME 73 - N. 3 - SETTEMBRE 2020



**FMSI**

EDIZIONI MINERVA MEDICA

## ORTHOPEDIC AREA

# ***Recommendations by the experts of intra-articular therapy in athletes emerging from the FMSI Consensus Conference***

Raccomandazioni degli esperti di terapia intra articolare negli atleti emerse dalla Consensus Conference indetta dalla FMSI

Giovanni BONI <sup>1\*</sup>, Silvana GIANNINI <sup>2</sup>, Gianfranco BELTRAMI <sup>1,3</sup>, Gaetano IACHELLI <sup>1,4</sup>, Guido LA ROSA <sup>5</sup>, Antonio FRIZZIERO <sup>6</sup>, Gianluca VADALÀ <sup>7</sup>, Alberto MIGLIORE <sup>8</sup>

<sup>1</sup>Federazione Medico Sportiva Italiana (FMSI), Rome, Italy; <sup>2</sup>Diagnostic Imaging Department, Villa Stuart Sport Clinic Nursing home, Foro Italico University, Rome, Italy; <sup>3</sup>University of Parma, Parma, Italy; <sup>4</sup>Sports Medicine Service, Ragusa, Italy; <sup>5</sup>Villa Pia Pediatric Orthopedics Clinic, Rome, Italy; <sup>6</sup>Department of Medicine and Surgery, General Hospital, University of Parma, Parma, Italy; <sup>7</sup>Unit of Orthopedics e Traumatology, Faculty of Medicine and Surgery, Campus Bio-Medico University, Rome, Italy; <sup>8</sup>Unit of Rheumatology, San Pietro Fatebenefratelli Hospital, Rome, Italy

\*Corresponding author: Giovanni Boni, Federazione Medico Sportiva Italiana (FMSI), Rome, Italy.  
Email: info@dr giovanniboni.it

### **SUMMARY**

Intra-articular therapy is commonly used in athletes. The Italian Sports Medicine Federation (FMSI) called a Consensus to shed light on the indications and procedures of intra-articular therapy in athletes and subjects engaging in professional or sport at non-agonistic level. Seventeen IA therapy experts from the FMSI representing multiple sporting disciplines in addition to a rheumatologist expert in intra-articular therapy, a radiologist expert in interventional ultrasound and a pediatrician, made up the Consensus Board. Through two meetings and two Delphi rounds, and after a systematic literature search, the consensus pinpointed open questions and respective recommendations. Only those recommendations that achieved an agreement of more than 66% were accepted. The systematic literature search produced 12 articles. The consensus processed 19 questions and their answers. Only the 15 recommendations that reached agreement of more than 66% were included in the recommendations; the remaining four were not accepted. The intensity of the recommendation was broad (range between 7.97-9.00). A research agenda of outstanding questions was also drawn up.

(Cite this article as: Boni G, Giannini S, Beltrami G, Iachelli G, La Rosa G, Frizziero A, et al. Recommendations by the experts of intra-articular therapy in athletes emerging from the FMSI Consensus Conference. Med Sport 2020;73:473-502. DOI: 10.23736/S0025-7826.20.03767-9)

KEY WORDS: Osteoarthritis; Intra-articular injections; Viscosupplementation; Hyaluronic acid; Consensus.

### **RIASSUNTO**

La terapia intra-articolare è comunemente usata nel trattamento degli atleti. La Federazione Medico Sportiva Italiana (FMSI) ha indetto una Consensus Conference per fare luce sulle indicazioni e le procedure della terapia intra-articolare negli atleti e nei soggetti che conducono attività sportiva agonistica professionale o amatoriale. Diciassette esperti di terapia IA della FMSI rappresentativi di molteplici discipline sportive insieme a un reumatologo esperto di terapia intrarticolare, un radiologo esperto di ecografia interventistica e un pediatra hanno costituito il board del consensus. Attraverso due meeting e due Delphi rounds, dopo una accurata ricerca sistematica della letteratura, il consensus ha individuato i quesiti aperti e le relative raccomandazioni. Soltanto le raccomandazioni che hanno raggiunto oltre 66% dell'accordo sono state accettate. La ricerca sistematica della letteratura ha prodotto 12 articoli. Il consensus ha elaborato 19 quesiti con le relative risposte. Soltanto le 15 raccomandazioni che hanno raggiunto oltre 66% dell'accordo e sono state inserite nell'ambito delle raccomandazioni; le restanti quattro non sono stati accettate. L'intensità della raccomandazione è risultata ampia (range tra 7,97-9,00). È stata anche redatta una research agenda dei quesiti insoliti.

PAROLE CHIAVE: Artrosi; Iniezioni intra-articolari; Viscosupplementazione; Acido ialuronico; Consensus.

**I**ntra-articular therapy (IA) is frequently used in the treatment of certain athlete pathologies. Studies and recommendations of specialist sci-

**L**a terapia intra-articolare (IA) è frequentemente usata nel trattamento di alcune patologie degli atleti. Sono conosciuti studi e raccomandazioni di

entific societies for the intra-articular therapy of patients suffering from degenerative and inflammatory conditions are well known; however, no guidelines exist at national and international level regarding indications and procedures for the intra-articular therapy of athletes.

Aware that unanimity on this issue is difficult to achieve, the **Italian Sports Medicine Federation (FMSI)** called a Consensus Conference to clarify indications and procedures for the use of IA therapy in athletes and subjects who take part in competitive sports, at agonistic or non-agonistic level.

The work is divided into a first part that summarizes general concepts regarding IA therapy of sports medicine interest and a second specific part characterized by the presentation of the work of the Consensus, i.e. the methodology used, the results obtained, the presentation and discussion of the recommendations and finally the outlook for future research.

### **Intra-articular therapeutic options**

IA corticosteroids (CS) and hyaluronic acid (HA) are the most widely used IA treatments and best known for osteoarthritis (OA). In recent years, interest in new IA therapies, such as autologous blood products and mesenchymal stem cell therapy (Table I), collagen, polynucleotides and ozone, has emerged.

#### *IA corticosteroids*

IA CS have been widely used for over five decades in the treatment of OA of the knee and other joints, with the rationale of reducing joint inflammation and pain. Triamcinolone preparations are the most frequently used and are approved by the FDA in the US and Europe as crystalloid suspensions.<sup>1</sup> The limitations of IA CS include the short duration of their effect and long-term safety issues that limit the frequency of use. IA CS are effective in reducing pain for 1-2 weeks after injection, which seems related to the short half-life of IA CS. A recent systematic review of the effect of IA CS on joint cartilage has confirmed that, at higher doses and in prolonged treatment, IA CS are associated with chondrotoxicity. For this reason, many physicians limit the use of CS to 3-4 IA injections per annum in the same joint.<sup>2</sup>

#### *Hyaluronic acid*

The IA injection of HA has been widely used in OA since it was approved by the FDA in

*società scientifiche specialistiche per la terapia intra articolare di pazienti affetti da patologie degenerative e infiammatorie; mancano, invece, linee guida al livello nazionale e internazionale per le indicazioni e le procedure della terapia intra-articolare degli atleti.*

*La Federazione Medico Sportiva Italiana (FMSI), consapevole che l'unanimità su questa tematica è di difficile approdo, ha indetto una Consensus Conference per chiarire le indicazioni e le procedure per l'uso della terapia IA negli atleti e nei soggetti che svolgono attività sportiva agonistica, professionale o amatoriale.*

*Il lavoro è suddiviso in una prima parte che riassume concetti di carattere generale riguardo la terapia IA di interesse medico sportivo e in una seconda parte specifica caratterizzata dalla presentazione del lavoro della Consensus Conference ovvero la metodologia usata, i risultati ottenuti, la presentazione e la discussione delle raccomandazioni e infine le prospettive di ricerca futura.*

### **Opzioni terapeutiche intra-articolari**

*I corticosteroidi (CS) IA e l'acido ialuronico (hyaluronic acid, HA) sono i trattamenti IA più usati e noti soprattutto per l'artrosi (osteoarthritis, OA). Negli ultimi anni, è emerso l'interesse per nuove terapie IA, come i prodotti ematici autologhi e la terapia con cellule staminali mesenchimali (Tabella I), il collagene, i polinucleotidi e l'ozono.*

#### *I corticosteroidi IA*

*I CS IA sono stati ampiamente utilizzati da oltre cinque decenni nel trattamento dell'OA del ginocchio e di altre articolazioni, con il rationale di ridurre l'infiammazione e il dolore articolari. I preparati di triamcinolone sono quelli usati più frequentemente e sono approvati dalla FDA degli USA e in Europa come sospensioni di cristalloidi.<sup>1</sup> I limiti dei CS IA includono la breve durata dell'effetto e problemi di sicurezza a lungo termine che ne limitano la frequenza d'uso. I CS IA sono efficaci nel ridurre il dolore per 1-2 settimane dopo l'iniezione, ciò sembra correlato alla breve emivita dei CS IA. Una recente revisione sistematica dell'effetto dei CS sulla cartilagine articolare ha confermato che, a dosi più elevate e trattamento prolungati, i CS IA sono associati a condrotossicità. Per questo motivo, molti medici limitano l'uso di CS a 3-4 iniezioni di IA ogni anno nella stessa articolazione.<sup>2</sup>*

#### *Acido ialuronico*

*L'iniezione IA di HA è stata ampiamente utilizzata nell'OA da quando approvato dalla FDA nel*

2001. HA is found physiologically within the joint and provides the synovial fluid with viscoelastic properties. Initially, OA causes a reduction in the natural concentration of HA and its average molecular weight, with a consequent reduction in the mechanical properties of the joint. The injection of exogenous HA called viscosupplementation (VS) appears to have both mechanical and biological effects. **By increasing HA levels, VS restores the viscoelasticity of the synovial fluid, promoting shock absorption, lubrication and protection of the joint; it also increases HA production by the synoviocytes and chondrocytes, and decreases the latter's apoptosis, slowing down the progressive depletion of the articular cartilage with consequent narrowing of the joint space. Anti-inflammatory and analgesic effects have also been reported.**<sup>3</sup> However, clinical studies have not always provided results consistent with the efficacy of HA *versus* placebo. New technology products are also being studied in athletes.<sup>4</sup>

Assessment of clinical effectiveness is complicated by the considerable heterogeneity of marketed products which vary in terms of molecular weight, concentration, elasticity, viscosity administration protocol, and especially by their high level of effectiveness over pain of intra-articular placebo. Meta-analysis studies suggest that HA is a viable treatment option for knee OA, producing improvement in pain and functional recovery lasting up to 26 weeks with an excellent safety profile.<sup>5</sup>

### *Platelet-rich plasma*

Platelet-rich plasma (PRP) is obtained by centrifuging once or twice an anticoagulated venous blood sample in order to produce a plasma fraction containing a high concentration of platelets.

After IA injection, platelets are usually activated by the addition of calcium gluconate and undergo degranulation, releasing a number of growth factors, including beta transforming growth factor (TGF- $\beta$ ), platelet-derived growth factor (PDGF), insulin-like growth factor, vascular endothelial growth factor, epidermal growth factors, and fibroblast growth factor. These growth factors are believed to activate a variety of signal pathways, which promote bone and soft tissue healing.<sup>6</sup>

There is as yet no standard procedure for the production, volume and frequency of PRP injection and it varies widely among pub-

*2001. L'HA si trova fisiologicamente all'interno dell'articolazione e fornisce proprietà viscoelastiche al liquido sinoviale. All'inizio l'OA provoca una riduzione della concentrazione di HA naturale e del suo peso molecolare medio, con conseguente riduzione delle proprietà meccaniche dell'articolazione. L'iniezione di HA esogeno, chiamata viscosupplementazione (VS), sembra avere due effetti uno meccanico, l'altro biologico. La VS aumentando i livelli di HA ripristina la viscoelasticità del fluido sinoviale, favorendo l'assorbimento degli urti, la lubrificazione e la protezione dell'articolazione e aumenta la produzione dell'HA da parte dei sinoviociti e dei condrociti, diminuisce l'apoptosi di questi ultimi, rallentando il progressivo depauperamento della cartilagine articolare con conseguente restringimento dello spazio articolare. Sono stati anche segnalati effetti antinfiammatori e analgesici.<sup>3</sup> Tuttavia, non sempre gli studi clinici, hanno fornito risultati concordanti sull'efficacia dell'HA rispetto al placebo. Prodotti di nuova tecnologia sono in studio anche negli atleti.<sup>4</sup> La valutazione dell'efficacia clinica è complicata dalla notevole eterogeneità dei prodotti commercializzati, che varia in termini di peso molecolare, concentrazione, elasticità, viscosità schema di somministrazione e soprattutto dall'alto livello di efficacia sul dolore del placebo intra-articolare. Dagli studi di meta-analisi si deduce che l'HA rappresenta un'opzione di trattamento praticabile per l'OA del ginocchio, producendo miglioramenti sul dolore e sul recupero funzionale con una durata fino a 26 settimane con un ottimo profilo di sicurezza.<sup>5</sup>*

### *Plasma ricco di piastrine*

*Il plasma ricco di piastrine (platelet-rich plasma, PRP) si ottiene centrifugando una o due volte un campione anticoagulato del sangue venoso del paziente per produrre una frazione plasmatica contenente un'alta concentrazione di piastrine. Dopo l'iniezione IA le piastrine vengono attivate in genere mediante l'aggiunta di calcio gluconato e subiscono la degranolazione, rilasciando una serie di fattori di crescita, tra cui il fattore di crescita trasformante beta (TGF- $\beta$ ), il fattore di crescita derivato dalle piastrine (platelet-derived growth factor, PDGF), il fattore di crescita simile all'insulina, il fattore di crescita endoteliale vascolare, i fattori di crescita epidermica e il fattore di crescita dei fibroblasti. Si ritiene che questi fattori di crescita attivino una varietà di vie di segnalazione, che promuovono la guarigione di ossa e tessuti molli.<sup>6</sup>*

*Non esiste ancora una standardizzazione per la produzione, il volume e la frequenza di iniezione del PRP che variano ampiamente tra gli studi*



lished studies. Variables include platelet concentration, leukocyte concentration, use of anticoagulants, use of platelet pre-activation factors, and injection volume/frequency.<sup>7</sup> The number and type of centrifugation (speed, timing) affect the concentration and final characteristics of PRP. Similarly to HA preparations, the heterogeneity of PRP products is a limitation in assessing results of studies, as the different preparation methods affect clinical outcomes.

### *Mesenchymal stem cells*

Interest in mesenchymal stem cells (MSC) as a treatment strategy for OA or post-traumatic conditions is gaining steam, although this use is still in its early stages. MSCs are multipotent adult stem cells with the ability to mediate tissue regeneration following damage.

These cells are able to differentiate in vitro along multiple cell lines of connective tissue, including chondrogenic and osteogenic connective tissue. MSCs also secrete a range of mediators, such as trophic factors, cytokines and neuroregulatory peptides, that play a biological role in tissue by regulating inflammatory and immune responses.<sup>8</sup> The IA use of MSCs has been hypothesized as a new therapeutic approach for OA, as it is able to stimulate local repair and regeneration of damaged joint tissue and reduce associated inflammation and pain. Although preclinical data for the use of MSC therapy in OA are encouraging, so far only a few human clinical studies have been published and these involve a relatively small number of patients.<sup>9</sup>

It should be noted that the most appropriate source of MSC has not yet been established, nor have the optimal conditions for culture, the optimal stage of differentiation at injection or the appropriate dose for injection and the expected duration of the effect. Based on the data available to date, IA stem cell therapy appears to be relatively well tolerated.<sup>10</sup> Possible concerns about the risk of malignant transformation have not yet been supported by clinical trials, although long-term safety needs to be further monitored in a higher number of patients.

### *Polynucleotides*

Polynucleotides (PN), DNA-derived macromolecules with natural origin and trophic ac-

*pubblicati. Le variabili includono concentrazione piastrinica, concentrazione di leucociti, uso di anticoagulanti, uso di fattori di pre-attivazione piastrinica e volume/frequenza di iniezione.<sup>7</sup> Il numero e il tipo di centrifugazione (velocità, tempi) influenzano la concentrazione e le caratteristiche finali del PRP. Analogamente alle preparazioni di HA, l'eterogeneità dei prodotti di PRP tra gli studi è una limitazione nella valutazione dei risultati, poiché i diversi metodi di preparazione influiscono sugli esiti clinici.*

### *Cellule staminali mesenchimali*

*L'interesse per le cellule staminali mesenchimali (mesenchymal stem cells, MSC) come strategia di trattamento per l'OA o le condizioni post-traumatiche sta aumentando considerevolmente, sebbene tale uso sia ancora nelle sue fasi iniziali. Le MSC sono cellule staminali adulte multipotenti con la capacità di mediare la rigenerazione dei tessuti a seguito di danni. Queste cellule hanno la capacità di differenziarsi in vitro lungo i lignaggi cellulari multipli del tessuto connettivo, compresi quelli condrogenici e osteogenici. Le MSC secernono anche una gamma di mediatori, come fattori trofici, citochine e peptidi neuroregolatori, che svolgono un ruolo biologico nei tessuti regolando le risposte infiammatorie e immunitarie.<sup>8</sup> L'uso IA di MSC è stato ipotizzato come un nuovo approccio terapeutico per l'OA, con la capacità di stimolare la riparazione locale e la rigenerazione dei tessuti articolari danneggiati e di ridurre l'infiammazione e il dolore associati. Sebbene i dati preclinici per l'uso della terapia MSC nell'OA siano incoraggianti, finora sono stati pubblicati solo pochi studi clinici sull'uomo e coinvolgono un numero relativamente basso di pazienti.<sup>9</sup>*

*Va notato che non è stata ancora stabilita la fonte più appropriata di MSC, nonché le condizioni ottimali per la coltura, lo stadio ottimale di differenziazione al momento dell'iniezione o la dose appropriata per iniezione e la durata prevista dell'effetto. Sulla base dei dati disponibili fino ad oggi, la terapia con cellule staminali IA sembra essere relativamente ben tollerata.<sup>10</sup> Le possibili preoccupazioni sul rischio di trasformazione maligna non sono state ancora supportate da prove cliniche, anche se la sicurezza a lungo termine in un numero maggiore di pazienti deve essere ulteriormente monitorata.*

### *I polinucleotidi*

*I polinucleotidi (PN), macromolecole derivate dal DNA con origine naturale e attività trofi-*

tivity, have proved in preclinical and clinical trials on cartilage regeneration to promote cell growth and collagen production. PNs have recently been used as substitutes for HA.<sup>11</sup> Although little literature is available, data seem to show that PNs are able to exert a dual action mechanism.

Due to their highly hydrophilic properties, they exert a VS action that restores the joint's mechanical properties, while enzymatic degradation of purine and pyrimidine bases and of phosphates and ribose allows the repair of tissue damage. Comparative studies between PN and HA appear to show PN has a faster response in terms of pain at rest and in motion. This could mean a faster recovery of the patient's joint function. In addition, PNs could be a therapeutic option in those cases of osteoarthritis that are non-responsive to HA.

### *Collagen*

A number of recent scientific papers have suggested that injections of porcine collagen might provide interesting results in orthopaedics.<sup>12</sup> Collagen is the most abundant protein in mammal bodies, accounting for some 5-6% of the body weight of an adult man. The in situ introduction of collagen appears to provide mechanical support for natural scaffolding (bio scaffolding).

Its degradation into constituent amino acids seems to provide nutritional support for the tissues of other joint structures. Recently a double-blind randomized controlled non-inferiority trial, the JOINT clinical trial, has shown that the administration of porcine collagen is as effective on the symptoms of knee osteoarthritis for more than 6 months as the formulation of low MW HA.<sup>13</sup> However, further studies are needed to verify whether the symptomatic effect is also associated with the arrest of progressive structural damage.

### *Oxygen-ozone therapy*

The analysis of available data and of the RCTs on oxygen-ozone therapy (OOT) for OA reveals a poor methodological quality that limits the ability to draw firm conclusions on the efficacy of OOT compared to other treatments. However, OOT has proved to be a safe approach with encouraging effects in pain control and functional recovery in the short to medium term.<sup>14</sup>

*ca, hanno dimostrato, in studi preclinici e clinici riguardanti la rigenerazione della cartilagine, di favorire la crescita cellulare e la produzione di collagene. I PN sono stati recentemente usati come sostituti dell'HA.<sup>11</sup> Anche se scarsi i dati di letteratura sembrano evidenziare che i PN siano in grado di esercitare un duplice meccanismo di azione. Grazie alle caratteristiche altamente idrofile esercitano un'azione di VS atta a ripristinare le proprietà meccaniche dell'articolazione, mentre la degradazione enzimatica delle basi puriniche e pirimidiniche e dei fosfati e ribosio consente la riparazione del danno tissutale. Studi di confronto tra i PN e HA, sembrano evidenziare una risposta più rapida del PN in termini di dolore a riposo e dolore al movimento. Questo potrebbe significare una ripresa più rapida della funzionalità articolare del paziente. Inoltre, i PN potrebbero essere una opzione terapeutica in quei casi di artrosi non responsivi all'HA.*

### *Collagene*

*Recentemente alcuni lavori scientifici hanno suggerito che trattamenti iniettivi a base di collagene suino potrebbero fornire interessanti riscontri in ambito ortopedico.<sup>12</sup> Il collagene è la proteina più abbondante nei corpi dei mammiferi, rappresentando circa il 5-6% del peso corporeo di un uomo adulto. L'introduzione in situ di collagene sembra fornire un supporto meccanico per impalcature naturali (bio-impalcatura). La sua degradazione negli aminoacidi costituenti sembra costituire un supporto nutrizionale per i tessuti delle altre strutture articolari. Recentemente uno studio randomizzato controllato doppio cieco di non inferiorità, lo studio clinico JOINT, ha dimostrato che la somministrazione di collagene porcino è efficace sui sintomi della gonartrosi per oltre 6 mesi tanto quanto la formulazione di HA a basso MW.<sup>13</sup> Comunque, sono necessari ulteriori studi per verificare se l'effetto sintomatico sia anche associato ad un arresto della progressione del danno strutturale.*

### *Ossigeno-ozono-terapia*

*L'analisi dei dati disponibili e degli RCT su ossigeno-ozono-terapia (OOT) per la OA rivela una scarsa qualità metodologica che limita la possibilità di trarre conclusioni certe sull'efficacia di OOT rispetto ad altri trattamenti. Tuttavia l'OOT ha dimostrato di essere un approccio sicuro con effetti incoraggianti nel controllo del dolore e nel recupero funzionale a breve-medio termine.<sup>14</sup>*

### Discrepancy between clinical practice and guidelines

IA infiltrative therapy is a widely used strategy in the management of OA; however, the reported recommendations supporting this treatment are discordant. There is in fact a lack of agreement among the international guidelines on the use of IA HA in patients with OA. Recently, both the American Association of Orthopedic Surgeons (AAOS) and the American College of Rheumatology (ACR) have reviewed their recommendations regarding the management of knee, hand and hip OA. The AAOS does not consider the clinical evidence to be sufficient.<sup>15</sup>

The ACR guidelines consider IA HA to be an alternative only in selected cases.<sup>16</sup> The new OARSI guidelines for the management of knee OA report the use of IA HA as “uncertain.”<sup>17</sup> On the basis of current scientific evidence, the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) recommends the use of intra-articular HA in patients who remain symptomatic despite constant or intermittent treatment with conventional oral therapies (paracetamol, non-steroidal anti-inflammatory drugs [NSAIDs] and opioids), as well as in patients with comorbidities who cannot take NSAIDs.<sup>18</sup> The European League Against Rheumatism (EULAR) considers using intra-articular HA in order to relieve pain and improve knee-joint function based on an evidence level of 1B.<sup>19</sup> Recently, the EUROpean VISCosupplementation Consensus group (EUROVISCO) proposed a set of recommendations to optimize VS outcomes both in terms of efficacy and safety in patients with knee and hip OA.

Unanimous agreement was reached on some issues: a good injection technique and/or the use of imaging guidance can increase the chances of success of VS; radiological severity can influence the therapeutic response; in hip VS, it is recommended always to use ultrasound guidance; VS is effective and safe in patients with mild to moderate OA, normal weight or moderate overweight (BMI <30 kg/m<sup>2</sup>), with insufficient improvement of symptoms with first-line therapies, or in patients who do not wish to undergo oral treatment or who have contraindications to painkillers.<sup>20</sup>

Some methodological problems underlie this difference between the different guidelines and the discrepancy between patient and clinician satisfaction and the uncertainty expressed by

### Discrepanza tra pratica clinica e linee guida

*La terapia infiltrativa IA rappresenta una strategia terapeutica largamente usata nella gestione dell'OA; tuttavia in letteratura le raccomandazioni a supporto di questo trattamento sono discordanti. Vi è infatti una mancanza di accordo tra le linee guida internazionali sull'uso di HA IA in pazienti con OA. Recentemente, sia l'American Association of Orthopedic Surgeons (AAOS) che l'American College of Rheumatology (ACR) hanno rivisto le loro raccomandazioni riguardo la gestione dell'OA del ginocchio, delle mani e dell'anca. L'AAOS non ne ritiene sufficiente l'evidenza clinica.<sup>15</sup> Le linee guida dell'ACR considerano l'HA IA un'alternativa solo in casi selezionati.<sup>16</sup> Le nuove linee guida OARSI per la gestione dell'OA del ginocchio segnalano come “incerto” l'uso dell'HA IA.<sup>17</sup> Sulla base delle attuali evidenze scientifiche l'European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) raccomanda l'uso dell'HA intra-articolare nei pazienti che rimangono sintomatici nonostante il trattamento continuo o intermittente con terapie orali convenzionali (paracetamolo, farmaci antinfiammatori non steroidei [FANS] e oppioidi), così come nei pazienti con comorbidità che non possono assumere FANS.<sup>18</sup> L'European League Against Rheumatism (EULAR) considera l'uso di HA intra-articolare utile per alleviare il dolore e migliorare la funzionalità articolare del ginocchio basato su un livello di evidenza 1B.<sup>19</sup> Recentemente, l'EUROpean VISCosupplementation Consensus group (EUROVISCO) ha proposto una serie di raccomandazioni per ottimizzare i risultati della VS sia in termini di efficacia che di sicurezza in pazienti con OA di ginocchio e anca. È stato raggiunto un accordo unanime su alcune questioni: una buona tecnica di iniezione e/o l'uso di una guida di imaging può aumentare le possibilità di successo della VS; la gravità radiologica può influenzare la risposta terapeutica; nella VS dell'anca, si consiglia di utilizzare sempre la guida ecografica; la VS risulta efficace e sicura in pazienti affetti da OA da lieve a moderata, con peso normale o moderato sovrappeso (IMC <30 kg/m<sup>2</sup>), con un insufficiente miglioramento dei sintomi con terapie di prima linea, o che non desiderano sottoporsi a trattamento orale o che hanno controindicazioni ad assumere antidolorifici.<sup>20</sup>*

*Alcuni problemi metodologici sono alla base di questa differenza tra le diverse linee guida e della discrepanza tra la soddisfazione dei pazienti e dei clinici rispetto all'incertezza manifestata dalle linee guida. Al fine di ottenere raccomandazioni il più possibile omogenee e definitive, sarebbe*



the guidelines. **In order to obtain recommendations** that are as homogeneous and definitive as possible, it would be necessary to evaluate data from both RCTs and registers because, as OA is a chronic condition, the short-term follow-up of RCTs cannot represent the complexity of the disease on its own. Moreover, only studies with a high level of evidence should be considered. Several studies report the good efficacy profile of saline solution injected IA into the control arm as the saline solution is diluted by inflammatory cytokines within the particular environment.

Therefore, only a masked IA injection, i.e. the introduction of the needle and its extraction without the injection of any product, should be considered as a placebo. Particular attention should be given to the different phenotypes of OA that might respond differently to each treatment. A more comprehensive analysis of the results should also assess the compliance and long-term AEs (adverse events) of the different treatment approaches.<sup>21</sup>

### **Safety profile of IA therapy**

HA-based IA therapy is considered a safe treatment with an excellent tolerance profile and a low incidence of AEs. Among the most frequently reported AEs are local reactions such as pain and swelling at the injection site that resolve spontaneously or after local therapies. Since it is a locally administered therapy, there is a tiny possibility of systemic effects, but in any case, these are lower than with NSAID-based oral or analgesic therapies. **In addition, pain relief and improved joint function** tend to reduce systemic drug use and reduce the incidence of systemic effects. In the event of local reactions, bed rest, application of cold compresses and in some cases the use of analgesics or NSAIDs is recommended. Where major joint effusion occurs, arthrocentesis is always necessary to eliminate the doubt of any risk of sepsis, and subsequently NSAIDs or corticosteroid infiltration may be contemplated. The risk of infection post-infiltration is to be considered among potential AEs even though the literature data are reassuring. Bacterial infection is extremely rare and no cases of viral infection after IA infiltration with HA have ever been reported. Differences in tolerance have been reported for HA formulations with different molecular weights or of different origin (avian or non-avian). It has

*necessario valutare i dati provenienti sia dai RCT che dai registri poiché, essendo l'OA una malattia cronica, il follow-up a breve termine dei RCT non può da solo rappresentare la complessità della malattia. Inoltre, solo gli studi con un forte livello di evidenza dovrebbero essere presi in considerazione. Diversi studi riportano il buon profilo di efficacia della soluzione salina iniettata per via IA nel braccio di controllo in quanto la soluzione salina diluisce di citochine infiammatorie all'interno dell'ambiente particolare. Dovrebbe essere quindi considerato come un placebo solo l'iniezione IA mascherata ovvero l'introduzione dell'ago e la sua estrazione senza immissione di alcun prodotto. Particolare attenzione dovrebbe essere data ai diversi fenotipi di OA che potrebbero eventualmente rispondere in modo diverso a ciascun trattamento. Un'analisi più completa dei risultati dovrebbe valutare anche la compliance e gli AE a lungo termine dei diversi approcci terapeutici.<sup>21</sup>*

### **Profilo di sicurezza della terapia IA**

*La terapia IA a base di HA è considerata un trattamento sicuro, con un ottimo profilo di tollerabilità e una bassa incidenza di effetti avversi (adverse events, AE). Tra gli AE più segnalati riportiamo reazioni locali come dolore e gonfiore nel sito di iniezione che si risolvono in maniera spontanea o con terapie locali. Trattandosi di una terapia somministrata localmente, esiste una minima possibilità di effetti sistemici, ma questi risultano comunque inferiori rispetto a terapie orali a base di FANS o analgesici. Inoltre, il sollievo dal dolore e il miglioramento della funzionalità articolare tendono a ridurre il consumo di farmaci per via sistemica, riducendone l'incidenza degli effetti sistemici. In caso di reazioni locali, si raccomanda il riposo a letto, l'applicazione di impacchi freddi e in taluni casi l'uso di analgesici o FANS. In caso di importante versamento articolare, l'artrocentesi si rende sempre necessaria per eliminare il dubbio di qualsiasi rischio di sepsi e successivamente si possono prevedere FANS o un'infiltrazione di corticosteroidi. Il rischio infettivo post infiltrazione è da considerare tra i potenziali AE anche se i dati di letteratura sono tranquillizzanti. L'infezione batterica è estremamente rara e non sono mai stati riportati casi di infezione virale dopo infiltrazione IA con HA. Sono state segnalate differenze sulla tollerabilità per formulazioni di HA con diversi pesi molecolari o di diversa origine (aviaria o non-aviaria). È stato ipotizzato infatti come HA ad alto peso molecolare siano associati a un maggior rischio di reazioni locali.*



in fact been hypothesized that high molecular weight HA is associated with an increased risk of local reactions.

Bannuru *et al.* analyzed data from 74 RCTs (13,000 patients and approximately 40,000 HA injections). They compared the safety profiles of the various IA HA used in knee OA and reported that all products are relatively well tolerated. The incidence of AE was not statistically significant compared to placebo or among the different products.<sup>22</sup> Strand *et al.* evaluated the safety of VS of products registered in the USA only. A total of 29 trials were studied involving a total of 4866 patients and no statistically significant differences were found between VS and placebo-treated controls for any safety outcome.<sup>23</sup>

The safety of ultrasound-guided hip infiltration was evaluated in a study of 1906 patients involving 4002 infiltrations of different HA over a four-year observation period. Treatment was well tolerated and the few local AEs resolved spontaneously after a few days. No difference in adverse effects was observed between different types of HA. The most important AE found in four patients (prevalence <0.1%) was edema of the femoral head, documented by MRI after the rapid worsening of symptoms following injection for more than 10 days. After treatment with intramuscular clodronate all patients presented a complete *restitutio ad integrum* after 2 months and symptoms disappeared.<sup>24</sup> These data are confirmed by a prospective study on a large population of patients (N.=1022) with hip OA treated periodically every six months with intra-articular injection of HA, for an observation period of seven years.<sup>25</sup> The rate of therapeutic failure is high if IA hip injection is performed without ultrasound guidance which allows hip infiltration to be performed easily and effectively. During the procedure, correct IA positioning of the needle and the medication can be verified in real time. Tian *et al.* analyzed the safety of IA infiltration of CS in a total of 739 patients and reported only the appearance of non-specific adverse events such as nausea, vomiting, increased sweating and headache; none showed the appearance of serious AEs.<sup>26</sup> Kompel *et al.* have recently reported that joint AEs after IA injections of CS, such as rapidly progressive osteonecrosis acceleration, subchondral insufficiency fracture, complications of osteonecrosis, and rapid joint destruction with bone loss, are becoming more recognized by physicians, who may consider adding such risks to the patient's informed consent.<sup>27</sup>

Bannuru *et al.* hanno analizzato i dati provenienti da 74 RCT (13.000 pazienti e circa 40.000 iniezioni di HA), confrontando i profili di sicurezza dei vari HA IA utilizzati nell'OA del ginocchio ed hanno riportato che tutti i prodotti sono relativamente ben tollerati e che l'incidenza di AE non era statisticamente significativa rispetto al placebo né tra i diversi prodotti.<sup>22</sup> Strand *et al.* hanno valutato la sicurezza della VS dei soli prodotti registrati negli USA. Sono stati studiati 29 trial per un totale di 4866 pazienti e non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra VS e controlli trattati con placebo per qualsiasi outcome di sicurezza.<sup>23</sup>

La sicurezza dell'infiltrazione ecoguidata dell'anca è stata valutata in uno studio su 1906 pazienti per 4002 infiltrazioni di diversi HA su un periodo di osservazione di quattro anni. Il trattamento è risultato ben tollerato con pochi AE locali risolti spontaneamente dopo pochi giorni. Nessuna differenza sugli effetti avversi è stata osservata tra i diversi tipi di HA. L'effetto avverso più importante, riscontrato in quattro pazienti (prevalenza <0,1%) è stato l'edema della testa del femore, documentato tramite RM dopo il rapido peggioramento dei sintomi a seguito dell'iniezione per oltre 10 giorni. Dopo il trattamento con clodronato intramuscolare tutti i pazienti hanno presentato una completa restitutio ad integrum dopo 2 mesi con la scomparsa dei sintomi.<sup>24</sup> Tali dati sono confermati da uno studio prospettico su una vasta popolazione di pazienti (N.=1022) affetti da OA dell'anca trattati periodicamente ogni sei mesi con l'iniezione intrarticolare di HA, per un periodo di osservazione di sette anni.<sup>25</sup> Se l'iniezione IA dell'anca è eseguita senza guida ecografica, il tasso di fallimento terapeutico è alto. La guida ecografica permette infatti di eseguire l'infiltrazione di anca in maniera semplice ed efficace. Durante l'esecuzione della procedura, è possibile verificare in tempo reale il corretto posizionamento IA dell'ago e del farmaco. Tian *et al.* hanno analizzato la sicurezza delle infiltrazioni IA di CS su un totale di 739 pazienti riportando unicamente la comparsa di effetti avversi aspecifici come nausea, vomito, aumento della sudorazione e cefalea; nessuno mostrava la comparsa di AE seri.<sup>26</sup> Recentemente Kompel *et al.* hanno riportato che gli eventi avversi articolari dopo iniezioni IA di CS, quali l'accelerazione dell'artrosi rapidamente progressiva, la frattura da insufficienza subcondrale, le complicanze dell'osteonecrosi, e la rapida distruzione articolare con perdita ossea, stanno diventando più riconosciute dai medici, i quali potrebbero prendere in considerazione di aggiungere questi rischi nel consenso informato del paziente.<sup>27</sup>

### Notes on joint physiology and mechanics in physical activity and sport

Our body has about 360 joints that allow the skeleton to move and give complexity and versatility to the locomotor system. Depending on the differences in mobility and excursion, the joints are divided into: mobile joints (shoulder, elbow, knee), semi-mobile joints (vertebrae) and fixed joints (skull bones). The IA space is made up of several elements. The synovial membrane formed by endothelial cells placed on a fibrous connective tissue is a fine connective membrane that covers the entire joint capsule and the articular part of the bone as well as the interarticular ligaments and tendons. This membrane contains synovial fluid, a filamentous substance that lubricates the joints. The articular cartilage, on the other hand, is the membrane that covers the articular surfaces with the function of facilitating a mutual and softer correlation of the articular heads by reducing their wear in physiological strain and micro-trauma. It consists of hyaline tissue, rich in collagen fibres, proteoglycans and chondrocytes.

When cartilage is not trophic and healthy, joint pain occurs and it becomes more difficult to engage in sports or do work that involves an overload. With advancing age, and the resulting tissue depletion due to functional overload conditions, joint cartilage also loses its reparative ability. The joints of those who engage in competitive or otherwise intensive sporting activities are subject to high levels of stress: the complexities of athletic actions often lead to conditions involving a high functional challenge associated with major overload on the joints that must provide both stability and high mobility. Even extrinsic factors such as lack of sufficient warm-up,<sup>28</sup> inadequate training, incorrectly performed exercises, situations of muscle hypotrophy or agonist/antagonist muscle imbalance and even curtailed recovery times, represent additional risk factors for the joints. Conditions of this kind can lead to the onset of joint inflammation accompanied by pain that may even be persistent and that the athlete needs to sedate with painkillers that are often ineffective in removing the cause of the symptom. Infiltration therapy, on the other hand, represents an extremely effective tool not only for reducing local pain symptoms but also for promoting a repair process in the cartilaginous tissue. Standing or sitting, movements of the face, arms and legs

### Cenni di fisiologia e meccanica articolare nell'attività fisica e nello sport

Il nostro corpo ha circa 360 articolazioni che permettono il movimento dello scheletro, conferendo complessità e versatilità all'apparato locomotore. A seconda delle differenze di mobilità e di escursione le articolazioni si dividono in: articolazioni mobili (spalla, gomito, ginocchio), articolazioni semimobili (vertebre) e articolazioni fisse (ossa del cranio). Lo spazio IA è formato da diversi elementi. La membrana sinoviale formata da cellule endoteliali poste su un tessuto connettivo fibroso è una membrana connettivale sottile che riveste interamente la capsula articolare e la parte articolare dell'osso ed anche i legamenti interarticolari e i tendini. Questa membrana contiene il liquido sinoviale, una sostanza filamentosa che serve a lubrificare le articolazioni. La cartilagine articolare è invece la membrana che riveste le superfici articolari col compito di facilitare una reciproca e più morbida concordanza dei capi articolari riducendo l'usura degli stessi nelle sollecitazioni fisiologiche e nei microtraumi. È costituita da tessuto ialino, ricco di fibre di collagene, proteoglicani e condrociti. Quando le cartilagini non sono trofiche e in salute, si manifestano i dolori articolari e diventa più difficile praticare sport ed effettuare lavori che comportano un sovraccarico. Con l'avanzare dell'età, ed il conseguente depauperamento tissutale legato a condizioni di sovraccarico funzionale, la cartilagine articolare perde anche le capacità riparative. Le articolazioni di chi pratica attività sportiva agonistica o comunque intensa sono sottoposte a elevati livelli di stress: le complessità del gesto atletico spesso comporta condizioni di elevata richiesta funzionale associata a importanti sovraccarichi sulle giunture che devono provvedere sia alla stabilità che all'elevata mobilità. Anche fattori estrinseci come la mancanza di un adeguato riscaldamento<sup>28</sup> allenamenti inadeguati, esercizi svolti in modo scorretto, quadri di ipotonotrofia muscolare o di sbilanciamento muscolare agonisti/antagonisti ed anche troppo brevi tempi di recupero, rappresentano ulteriori fattori di rischio per le articolazioni. Condizioni di questo genere possono procurare una comparsa di flogosi articolare accompagnata da una sintomatologia dolorosa anche persistente che l'atleta deve sedare anche ricorrendo a farmaci antidolorifici spesso inefficaci a rimuovere la causa del sintomo. La terapia infiltrativa, invece, rappresenta uno strumento estremamente efficace non solo nel ridurre la sintomatologia dolorosa locale ma anche nel favorire una condizione riparativa del tessuto cartilagineo. La stazione eretta o seduta, i movi-

or walking movements can all be defined as an infinite series of postures that man adopts and creates in order to dialogue and move around in the external environment. Walking, running, jumping, throwing, climbing, crawling, swimming represent the fundamental ways in which people interact with the environment. Biomechanics is aimed at discovering the exact processes of motor action and explaining their correct execution in order to use their content in the most diverse contexts: from rehabilitation to improving a sporting action, to accident prevention.

The forces that act on the human body and that can produce movement between body segments can be classified as external forces, like gravity, which represent the interactions between the subject's body and the environment; binding reactions which are the forces exchanged between foot and ground; internal forces such as muscle contraction and tension forces in the ligaments and forces exchanged between adjacent bone segments through the articular surfaces. From the anatomo-physiological point of view, movement is also possible thanks to a harmonic relationship between the succession of orders intended for spinal motor neurons and the basic tonic activity dependent on supra-spinal centers which are able to provide both the activation-maintenance of the movement and the postural adjustment essential for achieving balance during movement. This control system plays a fundamental role in stabilizing the vertebral axis as it is able to modulate activation of the motor programs in relation to a constantly changing context, ensuring harmony, coordination and precision of the movement thanks to the use of a complex system capable of identifying, processing, integrating and permanently controlling the movement.

### **Effectiveness of intra-articular therapy in sport**

Currently, IA infiltrative treatments play an important role in the management of overload-induced degenerative joint pathology, which mainly targets cartilage tissue. In recent decades, in fact, the aims of infiltrative therapy with HA have expanded progressively beyond the straightforward reduction of pain symptoms, focusing also on the biological effects of tissue healing and encouraging an early return to competition. The latter in fact represents a

*menti del volto, delle braccia e delle gambe o quelli deambulatori possono essere definiti tutti come una serie infinita di posture che l'uomo assume e realizza per dialogare e muoversi nell'ambiente esterno. Camminare, correre, saltare, lanciare, arrampicarsi, strisciare, nuotare rappresentano i modi fondamentali con cui l'uomo interagisce con l'ambiente. La biomeccanica è indirizzata a scoprire gli esatti procedimenti dell'azione motoria ed a spiegarne la corretta esecuzione per utilizzarne i contenuti nei più diversi ambiti: dalla riabilitazione al miglioramento del gesto sportivo, alla prevenzione degli infortuni.*

*Le forze che agiscono sul corpo umano e che sono in grado di provocare i movimenti fra segmenti corporei possono essere classificate in forze esterne, come la forza di gravità, che rappresentano le interazioni fra il corpo del soggetto e l'ambiente; reazioni vincolari che sono le forze scambiate fra piede e terreno; forze interne come le forze di contrazione muscolare e di tensione nei legamenti e le forze scambiate tra segmenti ossei adiacenti attraverso le superfici articolari. Dal punto di vista anatomo-fisiologico, il movimento è inoltre possibile grazie a un rapporto armonico tra la successione di ordini destinati ai motoneuroni spinali e l'attività tonica di base dipendente da centri sovraspinali i quali sono in grado di fornire sia l'attivazione-mantenimento del movimento, sia l'aggiustamento posturale indispensabile per il raggiungimento dell'equilibrio nel corso di qualsiasi movimento. Tale sistema di controllo ricopre un ruolo fondamentale nella stabilizzazione dell'asse vertebrale essendo in grado di modulare l'attivazione dei programmi motori in relazione a un contesto che varia costantemente, garantendo l'armoniosità, la coordinazione e la precisione del movimento grazie all'utilizzazione di un complesso sistema capace di rilevare, elaborare, integrare e controllare permanentemente il movimento.*

### **Efficacia della terapia intra-articolare nello sport**

*Attualmente i trattamenti infiltrativi IA svolgono, in ambito sportivo, un ruolo di primaria importanza nella gestione della patologia degenerativa articolare da sovraccarico che ha come target prevalente il tessuto cartilagineo. Negli ultimi decenni, infatti, gli obiettivi della terapia infiltrativa con HA si sono progressivamente ampliati superando la semplice riduzione della sintomatologia dolorosa e puntando anche sugli effetti biologici di guarigione tissutale e favorendo un ritorno precoce alla competizione. Quest'ultimo rappresenta,*



very stressful objective in the management of the injured athlete, especially at competitive level.<sup>29</sup>

Sporting activity often puts stress on the joints, leading to repeated micro-traumas that in the medium to long term can cause a progressive depletion of joint cartilage. This joint damage is related to frequency, intensity, and duration of physical activity.<sup>30</sup> For this reason, osteochondral injuries are common in elite athletes, and they have a higher risk of developing OA than the general population, even at a young age and especially in the lower extremities.<sup>31</sup> In certain periods of the sports season, short-term symptomatic control may be the main therapeutic objective and this can be achieved with local injection of CS with the well-known AEs. In addition, since surgical procedures often require a significant period of abstention from sports activity, in recent decades there has been increased interest in preventive infiltrative therapies for chondral damage such as infiltrations of HA, PRP and MSC to maintain cartilage tissue vitality.

IA injections of CS are frequently used for the treatment of acute and chronic inflammatory conditions.<sup>32</sup> In addition to arthritis and OA, CS are indicated in the acute symptomatic phases of various joint pathologies as they reduce synovial inflammation and consequently effusions and pain, promoting joint mobility.<sup>33</sup> However, CS therapy should be avoided in the long term because of its deleterious effect on cartilage, especially when in association with certain local anesthetics.<sup>34</sup>

In athletes, IA injection of HA for the symptomatic treatment of osteochondral lesions and osteoarthritis of the knee has been shown to improve joint function and reduce pain symptoms.<sup>35</sup>

In joints, HA plays a key role in maintaining close functional and metabolic interdependencies between synovial fluid, articular cartilage, synovial membrane and subchondral bone. IA HA determines various effects, both symptomatic and disease-modifying, including anti-inflammatory, chondroprotective and analgesic effects and the ability to preserve the consequences also on subchondral bone. In athletes, IA injection of HA for the symptomatic treatment of osteochondral lesions and knee osteoarthritis has proved capable of improving joint function and reducing pain symptoms.<sup>36</sup> Although evidence in support of its use is still at the early stages, PRP also appears to be a useful therapy for OA

*infatti, un obiettivo molto stressato nella gestione dell'atleta infortunato, soprattutto a livello agonistico.<sup>29</sup>*

*L'attività sportiva mette spesso sotto stress le articolazioni, comportando microtraumi ripetuti che nel medio-lungo termine possono provocare un progressivo depauperamento della cartilagine articolare. Tale danno articolare risulta correlato con la frequenza, l'intensità e la durata dell'attività fisica.<sup>30</sup> Per questo motivo, le lesioni osteocondrali sono comuni negli atleti d'élite, con un rischio più elevato di sviluppare OA rispetto alla popolazione generale, anche in giovane età e soprattutto a carico degli arti inferiori.<sup>31</sup> In alcuni periodi della stagione sportiva, il controllo sintomatico a breve termine può rappresentare il principale obiettivo terapeutico e questo può essere raggiunto con l'iniezione locale di CS con gli AE ben noti. Inoltre, poiché le procedure chirurgiche spesso richiedono un periodo significativo di astensione dall'attività sportiva, negli ultimi decenni c'è stato un aumento di interesse nei confronti delle terapie infiltrative preventive del danno condrale come infiltrazioni di HA, PRP e MSC per mantenere la vitalità del tessuto cartilagineo.*

*Le iniezioni IA di CS sono frequentemente utilizzate per il trattamento di condizioni infiammatorie acute e croniche.<sup>32</sup> Oltre alle artriti e alla OA, i CS sono indicati nelle fasi acute sintomatiche di patologie articolari di varia natura dal momento che riducono l'infiammazione sinoviale e di conseguenza versamenti e il dolore, favorendo la mobilità articolare.<sup>33</sup> La terapia con CS, tuttavia, andrebbe evitata nel lungo termine per via dell'effetto deleterio sulla cartilagine, soprattutto se in associazione ad alcuni anestetici locali.<sup>34</sup>*

*Negli atleti, l'iniezione IA di HA per il trattamento sintomatico di lesioni osteocondrali e artrosi di ginocchio si è dimostrata in grado di migliorare la funzionalità articolare e ridurre la sintomatologia dolorosa.<sup>35</sup>*

*Nelle articolazioni, l'HA gioca un ruolo fondamentale nel mantenere strette interdipendenze funzionali e metaboliche fra liquido sinoviale, cartilagine articolare, membrana sinoviale ed osso subcondrale. L'HA somministrato per via IA è in grado di determinare diversi effetti, sia sintomatici sia disease-modifying, tra i quali spiccano gli effetti antinfiammatorio, condroprotettivo, analgesico e la capacità di preservare le conseguenze anche sull'osso subcondrale. Negli atleti, l'iniezione IA di HA per il trattamento sintomatico di lesioni osteocondrali e artrosi di ginocchio si è dimostrata in grado di migliorare la funzionalità articolare e ridurre la sintomatologia dolorosa.<sup>36</sup>*

*Nonostante le evidenze a supporto del suo uti-*



and osteochondral knee and ankle injuries.<sup>37</sup> In particular, while IA CS appear to be more effective in reducing pain in the early stages of treatment, HA has shown greater long-term clinical effectiveness.<sup>38</sup> In association with injection therapy, it is crucial that the athlete follows a targeted therapeutic exercise protocol in order to maximize the beneficial effects of the infiltration treatment. Therapeutic exercise is one of the first-line treatment options in degenerative joint diseases. Joint mobility, muscle strength, balance and coordination are important components in performing daily life functions and especially sports activities, which is why athletes with joint disorders benefit from a targeted exercise program.<sup>39</sup>

Multiple studies have shown that the combined treatment (infiltration + physical exercise) is more effective than either of the two treatments used in monotherapy.<sup>40</sup> The combined approach in fact appears to have a synergistic effect on both pain and muscle strengthening, allowing the subject to return to competitive activity earlier.<sup>41</sup> In addition, it has been demonstrated that the dynamic activation of the functional unit treated with infiltration therapy allows for better distribution and a longer stay of the device in the joint, but also in the surrounding tissues, ensuring greater clinical effectiveness.<sup>42</sup>

Dynamic exercises increase synovial blood flow and this is useful in inflamed joints that are in conditions of chronic hypoxia due to high intra-articular pressure resulting in chronic synovial ischemia.<sup>43</sup>

### **What endpoints should IA therapy pursue?**

The main objective of VS in athletes is to achieve the fast regression of pain symptoms and a rapid return to sport, as well as secondary prevention of post-traumatic OA. The first two aspects are crucial for the professional athlete both from a personal and financial point of view: a prolonged period without sport could have significant economic repercussions for the athlete, the whole team or both. Moreover, a slow recovery or one marked by recurrences could further undermine the athlete's morale as well as his performance: from this point of view, the return to activity in good shape and in a short time must be a fundamental prerogative of IA treatment. However, according to a Consensus

*lizzo siano ancora iniziali, anche il PRP sembra essere una terapia utile in caso di OA e lesioni osteocondrali del ginocchio e della caviglia.<sup>37</sup> In particolare, mentre nelle fasi iniziali del trattamento i CS IA sembrano più efficaci per ridurre il dolore, l'HA ha manifestato una maggiore efficacia clinica nel lungo termine.<sup>38</sup>*

*In associazione alla terapia iniettiva è fondamentale che l'atleta segua un protocollo mirato di esercizio terapeutico, al fine di massimizzare gli effetti benefici del trattamento infiltrativo. L'esercizio terapeutico rappresenta una delle opzioni di trattamento di prima linea nelle affezioni degenerative delle articolazioni. La mobilità articolare, la forza muscolare, l'equilibrio e la coordinazione sono componenti importanti della performance nelle attività della vita quotidiana e soprattutto nelle attività sportive; per questo gli atleti con affezioni articolari beneficiano di un programma mirato di esercizi.<sup>39</sup> Molteplici studi hanno dimostrato come il trattamento combinato (infiltrazioni + esercizio fisico) abbia un'efficacia maggiore rispetto a ciascuno dei due trattamenti utilizzati in monoterapia.<sup>40</sup> L'approccio combinato sembra, infatti, produrre un effetto sinergico sia sul dolore che sul rinforzo muscolare, permettendo al soggetto di tornare più precocemente all'attività agonistica.<sup>41</sup> Inoltre, è stato dimostrato come l'attivazione dinamica dell'unità funzionale trattata con terapia infiltrativa consenta una migliore distribuzione e una maggiore permanenza del device nell'articolazione, ma anche nei tessuti circostanti, garantendo una maggiore efficacia clinica.<sup>42</sup> Esercizi dinamici aumentano il flusso sanguigno sinoviale e questo risulta utile nelle articolazioni infiammate che si trovano in condizioni di ipossia cronica a causa di un'elevata pressione intra-articolare con conseguente ischemia sinoviale cronica.<sup>43</sup>*

### **Quali sono gli endpoint che la terapia IA deve perseguire?**

*L'obiettivo principale della VS nell'atleta deve mirare alla pronta regressione della sintomatologia dolorosa e al rapido ritorno all'attività sportiva, oltre che alla prevenzione secondaria dell'OA post-traumatica. I primi due aspetti risultano cruciali per l'atleta professionista sia dal punto di vista personale che da quello finanziario: un allontanamento prolungato dall'attività potrebbe avere delle ripercussioni economiche notevoli per lo sportivo, per il team o per entrambi. Inoltre, un recupero lento o segnato da eventuali recidive potrebbe minare ulteriormente il morale dello spor-*

of the International Olympic Committee, IA injection of HA cannot be followed by a return to sport on the same day.<sup>44</sup> In this sense, clinical experience suggests that the resumption of normal training and competition is conditional upon full recovery of joint function and pain resolution. In the literature, the IA injection of HA in sportspersons with osteochondral ankle injuries has been shown to be effective in the defervescence of pain symptoms and in the recovery of joint function, although after a 90-day follow-up joint pain, albeit mild, was still present.<sup>45</sup>

Similarly, another paper showed that VS of the first metatarsophalangeal joint in amateur golfers led to a significant reduction in pain symptoms and an increase in joint excursion and the ability to walk on the toes.<sup>46</sup> This suggests that the rest period before resuming activity should be individualized according to clinical condition and the type of sport practiced.

Many sports activities, as a consequence of acute trauma (e.g. meniscal or anterior cruciate ligament injuries) or chronic micro-trauma involving joint surfaces, may predispose to the development of secondary OA. Since competitive athletes tend to suffer joint damage at a relatively early age, it is crucial to set up conservative OA therapy that aims to slow down or ideally stop the progression of the pathology. In a number of preclinical studies, the IA administration of HA has been shown to be effective in reducing histological and functional damage in OA models. **Although in the wake of infiltrative therapy clinical experience suggests there is an improvement in pain symptomatology, joint function and joint structure at subsequent arthroscopic inspection, additional large-scale studies are needed to assess the effect of VS on the prevention of OA in athletes.**<sup>47</sup>

### Methodology of the Consensus

The FMSI has called a Consensus Conference on the use of intra-articular therapy in Sports Medicine. In order to form the Board of the Consensus,<sup>48</sup> the FMSI therefore appointed from among its members medical experts in IA therapy operating in the various sports disciplines. The Consensus Board was made up as follows: a rheumatologist expert in IA therapy, a radiologist expert in interventional ultrasound, a pediatrician with experience in IA therapy and 17 sports medicine specialists expert in IA therapy in the following disciplines: boules raffa and petanque, bowling and curling, golf, sport fish-

*tivo nonché la sua performance: in quest'ottica, il ritorno all'attività in completa forma e in tempi brevi deve essere prerogativa fondamentale del trattamento IA. Tuttavia, secondo quanto deliberato da una Consensus dell'International Olympic Committee, l'iniezione IA di HA non può essere seguita da un ritorno all'attività sportiva nella stessa giornata.<sup>44</sup> In tal senso, l'esperienza clinica suggerisce che la ripresa della normale attività di allenamento e competizione sia subordinata al recupero completo della funzionalità articolare e alla risoluzione del dolore.*

*In letteratura, l'iniezione IA di HA in individui sportivi affetti da lesioni osteocondrali di caviglia si è rivelata efficace nella defervescenza della sintomatologia algica e nel recupero della funzionalità articolare, sebbene dopo un follow-up di 90 giorni il dolore articolare, seppur lieve, fosse ancora presente.<sup>45</sup> Similmente, un altro lavoro ha mostrato come la VS della prima articolazione metatarso-falangea in giocatori di golf amatoriale abbia portato ad una significativa riduzione del sintomo doloroso e ad un aumento dell'escursione articolare e della capacità di deambulare sulle punte.<sup>46</sup> Ciò suggerisce come il periodo di riposo prima della ripresa dell'attività debba essere individualizzato in base alle condizioni cliniche del paziente e al tipo di attività praticata.*

*Numerose attività sportive, come conseguenza di un trauma acuto (ad esempio, lesioni meniscali o del legamento crociato anteriore) o del micro-traumatismo cronico coinvolgente le superfici articolari, possono predisporre allo sviluppo di OA secondaria. Poiché gli sportivi agonisti tendono a riportare danni articolari ad età relativamente precoci, risulta cruciale impostare una terapia conservativa dell'OA che abbia l'obiettivo di rallentare o idealmente arrestare la progressione della patologia. In diversi studi preclinici, la somministrazione IA di HA si è rivelata efficace nel ridurre il danno istologico e funzionale in modelli di OA. Nonostante in seguito a terapia infiltrativa l'esperienza clinica suggerisca un miglioramento della sintomatologia algica, della funzione articolare e della struttura dell'articolazione alla successiva ispezione artroscopica, sono necessari studi aggiuntivi su larga scala per valutare l'effetto della VS per la prevenzione dell'OA nell'atleta.<sup>47</sup>*

### Metodologia della Consensus Conference

*La FMSI ha indetto una Consensus Conference sull'uso della terapia intra-articolare in Medicina dello Sport. Per formare il Board della Consensus Conference,<sup>48</sup> la FMSI ha pertanto designato fra i*

ing, maritime and inland water activities, sports shooting, archery, mountaineering, rock climbing, light athletics, sprints, jumping, decathlon (throwing, jumping), heptathlon (throwing, jumping), bobsledding, sledding and skeleton, body building, cycling, speed and keirin, motorcycling, motocross, swimming, 50 m fin swimming, 50 and 100 m, relay 4x50 m and 4x100 m, synchronized swimming, water skiing, skiing, slalom, downhill, ski touring, flying km, freestyle, snowboarding, jumping, Nordic combined (jumping only), weightlifting, table tennis, windsurfing, badminton, baseball, boule lyonnaise, football, five-a-side football, river canoeing, canoeing, polo, cricket, American football, artistic and rhythmic gymnastics, ice hockey, roller hockey, field hockey, underwater hockey, judo, karate, taekwondo, wrestling, basketball, handball, water polo, volleyball and beach volleyball, ice skating and roller skating, artistic and other figure skating specialties, modern pentathlon, solo fencing, boxing, rugby, underwater rugby, fencing, softball, squash, tamburello, tennis, athletics 400 m, 400 m hurdles, 800 m, 1500 m, 3000 m steeplechase, 5000 m, 10.000 m, marathon, decathlon and heptathlon (running only), 20 km and 50 km walk, mountain running, marathon, cross-country running, ultra marathon, biathlon, ski shooting, Olympic canoeing, rowing, cycling, individual and team pursuit, points racing, American, stationary km, line, individual time trial, mountain biking (cross-country and downhill), cyclo-cross, BMX, Nordic combined spinning, swimming long-distance only, 100 m, 200 m, 400 m, 800 m, 1500 m, fin swimming long-distance, 200 m, 400 m, 800 m and 1500 m, roller skating, running all distances, ice skating, speed (long and short track), pentathlon, running and swimming, Alpine skiing, giant slalom, super G, cross-country skiing, triathlon.

Board members were asked to respond to two rounds of consultations organized by email by the steering committee (SC) according to a modified two-stage Delphi process.<sup>49</sup>

The first consultation (23 September, 2018) concerned the formulation of problems on IA therapy issues in sports medicine in 20 questions. These questions were processed by the SC on the basis of the scientific literature, the experience of professionals and the ethical guidelines established by the FMSI, especially in compliance with the general principle of being able to limit disproportionate demands and thus combat the determination towards the enhancement of a single isolated capacity.<sup>50</sup>

*suoi soci medici esperti in terapia IA operanti nelle varie discipline sportive. Il board del consensus è risultato così costituito: da un reumatologo esperto di terapia IA, un radiologo esperto di ecografia interventistica, un pediatra con esperienza di terapia IA e 17 specialisti di medicina sportiva esperti di terapia IA nelle seguenti discipline: bocce raffa e petanque, bowling e curling golf pesca sportiva, attività marittime e acque interne sport di tiro a segno, a volo, con l'arco, alpinismo arrampicata sportiva atletica leggera, velocità, lanci, salti, decathlon (lanci, salti), eptathlon (lanci, salti) bob, slittino e skeleton, body building, ciclismo, velocità e keirin, motociclismo, motocross, nuoto, 50 m nuoto pinnato, 50 e 100 m, staffetta 4x50 m e 4x100 m, nuoto sincronizzato, sci nautico, sci, slalom, discesa, sci alpinismo, km lanciato, freestyle, snowboard, salto, combinata nordica (solo salto), sollevamento pesi, tennis tavolo, windsurf, badminton, baseball, bocce, volo calcio, calcio a cinque, canoa fluviale, canoa, polo, cricket, football americano, ginnastica artistica e ritmica, hockey su ghiaccio, hockey su pista, hockey su prato, hockey subacqueo, judo, karate, taekwondo, lotta, pallacanestro, pallamano, pallanuoto, pallavolo e beach volley, pattinaggio su ghiaccio e a rotelle, artistico ed altre specialità di figura, pentathlon moderno, solo scherma, pugilato, rugby, rugby subacqueo, scherma, softball, squash, tamburello, tennis, atletica leggera 400 m, 400 m ostacoli, 800 m, 1500 m, 3000 m siepi, 5000 m, 10.000 m, maratona, decathlon ed eptathlon (solo corsa), 20 km e 50 km marcia, corsa in montagna, maratona, corsa campestre, ultra maratona, biathlon, sci-tiro, canoa olimpica, canottaggio, ciclismo, inseguimento individuale e a squadre, corsa a punti, americana, km da fermo, linea, cronometro individuale, mountain bike (cross country e downhill), ciclocross, BMX, spinning combinata nordica, solo fondo nuoto, 100 m, 200 m, 400 m, 800 m, 1500 m, fondo nuoto pinnato, 200 m, 400 m, 800 m e 1500 m, pattinaggio a rotelle, corsa tutte le distanze, pattinaggio sul ghiaccio, velocità (pista lunga e short track), pentathlon, corsa e nuoto, sci alpino, slalom gigante, super G, sci di fondo, triathlon.*

*Ai membri del board è stato richiesto di rispondere a due round di consultazioni organizzate via mail dallo steering committee (SC) secondo un processo Delphi a due stadi modificato.<sup>49</sup>*

*La prima consultazione (23 settembre 2018) ha riguardato la formulazione di quesiti sulle problematiche inerenti la terapia IA in medicina dello sport articolato in 20 quesiti. Tali quesiti sono stati elaborati dallo SC in base alla letteratura scientifica, l'esperienza dei professionisti e degli orienta-*



The first round of the modified Delphi process consisted in reviewing, commenting on and improving the first draft of the overall framework designed by the SC. Board members were asked to add topics deemed necessary for inclusion in the general structure or to remove others considered redundant or unnecessary. This first round took place in August 2018. The comments and variations were summarized, and the original draft was adapted using the contributions of all board members. Having identified the final questions, the SC established in agreement with the expert librarian, the key words for the systematic literature search (SLR) and approved the report form for extracting data from the selected articles. The librarian carried out an extensive review of the literature, from the analysis of several databases (Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews, Google Scholar) and selected all publications related to IA therapy in sports medicine; the full methodology and research results will be published later. After analyzing the SLR data and on the basis of clinical experience, the SC drew up the proposal for formulation of the answers to the selected questions. The second consultation was then launched at a face to face meeting in Rome (3 June 2019) for the overall discussion of the formulation of the questions and answers.

One member acted as coordinator: he led the discussion and acted as moderator in case of differences of opinion among the members of the working group. After extensive discussion, the last draft of 19 questions and answers was submitted to all members of the Consensus for an anonymous vote by e-mail. Board members had to vote on their degree of agreement with the questions and answers presented, using a 9-point (1-9) Likert scale, scores 1 to 3 meaning "I disagree," scores 4 to 6 "I agree with reservation," and scores 7 to 9 meaning "I agree."

The answers were added up by groups of three (1-3 = disagree; 4-6 = neutral agreement; 7-9 = agree) and the consensus was defined as "good" when 66% of the answers fell within one of the groups considered. A "good consensus" expresses either an agreed opinion of the experts in "agreement" or "disagreement" with the submitted proposal (and in this case indications can be drawn about the behavior recommended by the panel of experts), or a "neutral" opinion. In this case the Consensus Board agrees that it is not possible to make a precise recommendation.

The intensity of the recommendation (SOR)

*menti sanciti in ambito etico dalla FMSI soprattutto in ottemperanza del principio generale di sapere limitare le richieste sproporzionate e quindi combattere l'accanimento verso il potenziamento di una singola capacità isolata.<sup>50</sup>*

*Il primo round del processo Delphi modificato è consistito nel rivedere, commentare e migliorare la prima bozza del quadro generale progettato dallo SC. Ai membri del board è stato chiesto di aggiungere argomenti ritenuti necessari da includere nella struttura generale o di eliminarne altri perché ridondanti o superflui. Questo primo turno ha avuto luogo nell'agosto 2018. I commenti e le variazioni sono stati riassunti, e la bozza originale è stata adattata utilizzando i contributi di tutti i membri del board. Lo SC individuati i quesiti definitivi ha stabilito in accordo col librarian esperto in materia le key words per la ricerca sistematica di letteratura (SLR) ed ha approvato il report form per la estrazione dei dati dagli articoli selezionati. Il librarian ha condotto una ampia revisione della letteratura, dall'analisi di diversi database (Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews, Google Scholar) e ha selezionato tutte le pubblicazioni inerenti la terapia IA nella medicina dello sport; la metodologia in esteso e i risultati della ricerca verranno pubblicati successivamente.*

*Lo SC dopo analisi dei dati della SLR e in base all'esperienza clinica ha redatto la proposta di formulazione delle risposte ai quesiti prescelti. È stata avviata quindi la seconda consultazione che ha avuto luogo in un incontro face to face a Roma (3 giugno 2019) per la discussione globale della formulazione dei quesiti e delle risposte. Un membro ha agito come coordinatore: ha guidato la discussione e ha agito da moderatore in caso di discrepanze di opinione tra i membri del gruppo di lavoro. Dopo ampia discussione l'ultima redazione di 19 quesiti e delle risposte è stata sottoposta a votazione anonima via mail a tutti i membri del Consensus. I membri del board hanno dovuto votare il loro grado di accordo sui quesiti e le risposte presentate, usando una scala di tipo Likert a 9 punti (1-9), punteggi da 1 a 3 che significa "Non sono d'accordo", punteggi 4 a 6 "Sono d'accordo con riserva", e da 7 a 9 che significa "Sono d'accordo". Le risposte sono state aggregate in terzili (1-3 = disaccordo; 4-6 = accordo neutro; 7-9 = accordo) e il consenso è definito "buono" quando il 66% delle risposte cade entro uno dei terzili considerati. Il "buon consenso" esprime un parere concorde degli esperti in "accordo" o in "disaccordo" con la proposizione presentata (e in questo caso è possibile trarre indicazioni circa i comportamenti raccomandati dal panel di esperti), oppure un parere "neutro". In questo caso il Consensus Board è*



was ranked according to the value of the median score for each issue. It was classified as strong if the median score was  $>8$  and moderate if the median score was between 7 and  $<8$ . Having obtained the results of the voting, the SC prepared the final version of the article including the recommendations and key points of the research agenda, which was submitted to the sharing and acceptance of all Consensus members.<sup>51</sup> Systematic literature research produced 12 articles of which: seven articles are on the use of PRP; three articles are on the use of HA and another three on IA CS. The detailed results will be covered in further publications.

Taking into account the ethical principles indicated by the Italian Sports Medicine Federation,<sup>50</sup> the SC processed 19 questions with respective answers that it submitted to the 17 specialists who answered all the questions. Only 14 recommendations reached over 66% of agreement and therefore were accepted and defined within the recommendations (Table I). Of these two achieved unanimity. **By contrast, five questions and their answers, shown in Table II, did not achieve the expected agreement and were therefore not accepted in the recommendations.** The intensity of the recommendation was broad with the result ranging from 7.97 to 9.00.<sup>52</sup>

### Comment on the approved recommendations

*1) What volumes of HA should be used in the IA treatment of athletes?*

**“With regard to the volumes of HA to be injected into an athlete’s joint, it is recommended to follow the instructions on the information leaflet of individual products.”**

For knee and hip joints literature data are available on osteoarthritis patients and not specifically on competitive or non-competitive athletes. For other joints, suggestions can be made in accordance with the limited literature and clinical experience available. In practice, according to the data sheet the following posologies can be used in the knee: 2 mL  $\times 3$  infiltrations at distance of a week, 2 mL  $\times 5$  infiltrations, 6 mL  $\times 1$  single infiltration, or 4 mL for 1 single infiltration. As for the hip, 2-4 mL up to 6 mL can be injected every six months. In the case of shoulder and ankle, an injection of 2 mL volume is considered appropriate, while in the case of small joints, injections should always be

*concorde nel ritenere che non sia possibile esprimere una raccomandazione precisa.*

*L'intensità della raccomandazione (SOR) è stata classificata in base al valore del punteggio mediano per ciascuna emissione. È stato classificato come forte se il punteggio mediano era  $>8$  e moderato se il punteggio mediano era compreso tra 7 e  $<8$ . Lo SC, ottenuti i risultati delle votazioni, ha provveduto alla redazione della versione finale dell'articolo comprendente le raccomandazioni e i punti chiave della research agenda, la quale è stata sottoposta alla condivisione e all'accettazione di tutti i membri del Consensus.<sup>51</sup>*

*La ricerca sistematica della letteratura ha prodotto 12 articoli di cui: sette articoli riguardano l'uso del PRP; tre articoli sono concernenti l'uso dell'HA ed altri tre i CS IA. I risultati dettagliati saranno oggetto di altre pubblicazioni.*

*Lo SC, tenendo in considerazione i principi etici indicati dalla stessa Federazione Medico Sportiva Italiana,<sup>50</sup> ha elaborato 19 quesiti con le relative risposte che ha sottoposto al 17 specialisti i quali hanno risposto a tutte le domande. Soltanto 14 raccomandazioni hanno raggiunto oltre 66% dell'accordo e quindi sono state accettate e definite nell'ambito delle raccomandazioni (Tabella I). Di queste due hanno ottenuto l'unanimità. Invece cinque quesiti con le relative risposte non hanno ottenuto l'accordo previsto per cui non sono stati accettati nelle raccomandazioni, essi sono riportati nella Tabella II. L'intensità della raccomandazione è stata ampia in quanto il risultato ha avuto un range tra 7,97 e 9,00.<sup>52</sup>*

### Commento alle raccomandazioni approvate

*1) Quali sono i volumi di HA da utilizzare nella terapia IA dell'atleta?*

**“Per quanto riguarda i volumi di HA da iniettare nell'articolazione dell'atleta si consiglia di seguire le indicazioni del foglietto illustrativo dei singoli prodotti”**

*Per l'articolazione del ginocchio e di anca sono presenti dati di letteratura riguardanti i pazienti affetti da artrosi e non specificatamente atleti agonisti o non agonisti. Per le altre articolazioni si possono fare suggerimenti in accordo con la scarsa letteratura presente e l'esperienza clinica. In pratica secondo scheda tecnica si possono eseguire nel ginocchio le seguenti posologie: 2 ml  $\times 3$  infiltrazioni a distanza settimanale, 2 ml  $\times 5$  infiltrazioni, 6 ml  $\times 1$  singola infiltrazione, oppure 4 ml 1 singola infiltrazione. Nel caso dell'anca si possono iniettare: 2-4 ml fino a 6 ml, ogni sei mesi.*

TABLE I.—Recommendations that reached a consensus.

TABELLA I.—*Raccomandazioni che hanno raggiunto il consenso.*

| Recommendations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | "I don't agree" | "Consensus with reservation" | "Consensus" | Median |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------|-------------|--------|
| 1. What volumes of hyaluronic acid should be used in an athlete's intra-articular therapy?<br>With regard to the volumes of HA to be injected into an athlete's joint, it is recommended to follow the instructions on the information leaflet of the individual products.                                                                                                                                                                                                                                                    |                 | 5/17                         | 12/17       | 7.97   |
| 2. In athletes, is it better to perform repeated shots or one shot only?<br>The smaller number of injections together with the greater biomechanical capacity of the product may generally be better indicated for the treatment of the athlete.                                                                                                                                                                                                                                                                              |                 | 3/17                         | 14/17       | 9      |
| 3. Which intra-articular corticosteroid is recommended in athletes?<br>It is recommended to choose a corticosteroid with the lowest systemic absorption to avoid its appearing in serum. From clinical use data in OA, according to EBM, triamcinolone acetonide shows best evidence of rapidity of action on pain symptoms".                                                                                                                                                                                                 | 1/17            | 4/17                         | 12/17       | 8.5    |
| 4. What is the best IA dose of CS to use in athletes?<br>As in OA, it is recommended to inject the volume and dosage indicated in the information leaflet. If several joints are infiltrated, it is recommended not to exceed the maximum dose per injection.                                                                                                                                                                                                                                                                 |                 | 3/17                         | 14/17       | 9      |
| 5. Which type of PRP is most useful to use in IA, intra- and peri-tendon therapy in athletes?<br>There are no data in the literature that favor the use of one PRP over another.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                 | 4/17                         | 13/17       | 8.5    |
| 6. Is the regenerative cell therapy option contemplated in athletes?<br>At the moment, WADA guidelines prohibit the use of cell concentrates in athletes.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 3/17            | 1/17                         | 13/17       | 8      |
| 7. What is the best setting for IA therapy?<br>IA therapy in athletes as in other patients should only be performed in hospitals, clinics, private surgeries, equipped medication rooms. The locker room or all those environments that do not meet the minimum hygiene requirements are not indicated.                                                                                                                                                                                                                       |                 |                              | 17/17       | 9      |
| 8. When performing IA therapy what precautions are important to ensure an aseptic approach?<br>Careful skin disinfection is necessary and the skin region where the injection is given should be free from any type of injury. The operator must wear sterile gloves, provide sterile ultrasound probe covers and use sterile ultrasound gel or state-of-the-art sterile covers that do not require gel interposition between probe and device and do not cause artifacts due to the glue on the cover adhering to the probe. |                 |                              | 17/17       | 9      |
| 9. When is it useful and when is it essential to use the ultrasound guide?<br>It is essential to use ultrasound guidance in IA therapy of deep joints such as the hip, as well as imaging guidance in the vertebral area, in all peritendinous infiltrations and when using products whose production is complex and/or costly, such as cell extracts. The use of ultrasound guidance in all other joints is recommended to ensure proper IA product placement and distribution.                                              |                 | 3/17                         | 14/17       | 8      |
| 10. When is it useful to perform a diagnostic investigation before infiltration?<br>Before performing IA treatment, an appropriate diagnostic imaging examination should always be performed to support the infiltration technique selection.                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                 | 1/17                         | 16/17       | 9      |
| 11. Which clinical, laboratory parameters is it useful to evaluate before indicating VS?<br>In addition to gathering anamnestic data and assessing the joint instrumentally and functionally, other systemic factors that may alter the outcome of VS must be excluded. In particular, hematological diathesis and chronic inflammatory disease should be excluded.                                                                                                                                                           | 1/17            |                              | 16/17       | 9      |
| 12. Are there any predictive factors for the response to VS?<br>There are no studies in the literature that look into predictive factors for VS response in athletic patients, however, the predictive response factors reported in the clinical use of VS in overt knee osteoarthritis could be considered.                                                                                                                                                                                                                  |                 | 2/17                         | 15/17       | 8      |
| 13. Is it possible to associate HA and CS? What are the indications?<br>The associated or sequential use of cortisone and HA is possible, especially in cases where rapid pain relief or the control of local inflammation is sought.                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                 | 2/17                         | 15/17       | 9      |
| 14. The use of ozone in the infiltration therapy of the athletes.<br>The injection of a mixture of oxygen-ozone is used for the treatment of various sports pathologies by the intramuscular subcutaneous route and IA. Although there is insufficient data in the literature regarding the validity of the therapy, the treatment is permitted by the WADA via IA but not systemically.                                                                                                                                      | 1/17            | 2/17                         | 14/17       | 8      |

TABLE II.—Recommendations that did not achieve consensus.

TABELLA II.—*Raccomandazioni che non hanno raggiunto il consenso.*

| Recommendations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | "I don't agree" | "I agree with reservation" | "I agree" | Median |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------|-----------|--------|
| 1. How to choose the most suitable hyaluronic acid in athlete intra-articular therapy?<br>In the absence of EBM and clear literature data, low/medium-high MW, cross-linked or mobile reticulum IA products can be used in athletes and in people practicing sports at a non-agonistic level.                                                | 2/17            | 6/17                       | 9/17      | 6.97   |
| 2. Is it advisable for the athletes to practice competitive activity immediately after intra-articular treatment?<br>The resumption of physical and sporting activity is possible after the complete resolution of the pain symptoms and the full resumption of the sport-specific athletic activity.                                        |                 | 7/17                       | 10/17     | 7      |
| 3. Use of intra- and peri-articular collagen?<br>As intra- and peri-articular collagen has a different mechanism of action from AI, it could be used alternatively or in association with it.                                                                                                                                                | 2/17            | 6/17                       | 9/17      | 8      |
| 4. Use of peri-articular, peri-tendinous and intra-tendinous hyaluronic acid: indications and modalities.<br>Although the indication for intra-tendinous infiltration of hyaluronic acid is off-label, there is literature evidence of efficacy and safety in the use of low to medium molecular weight IA by the intratendinous route.      | 4/17            | 5/17                       | 8/17      | 5.58   |
| 5. Intra-articular therapy in minors: indications and precautions.<br>The National and International Guidelines on the subject are characterized by a lack of assessment regarding pediatric age. However, the use of local anesthetic or conscious sedation during the injection procedure and the use of imaging guidance are recommended. | 1/17            | 7/17                       | 9/17      | 6.94   |

performed with ultrasound guidance, the recommended volume is 0.3 to 0.7 mL depending on the capacity of the joint.

*2) In athletes, is it better to perform repeated shots or one shot only?*

**“The smaller number of injections together with the greater biomechanical capacity of the product may generally be better indicated for the treatment of the athlete.”**

There are no literature data on this subject. However, according to clinical experience and in order to provide a faster mechanical action, the use of one shot or a maximum of two injection cycles would seem more appropriate. Reducing the number of infiltrations means reducing the risk of infection, especially in patients with comorbidities. Some members of the consensus pointed out that some athletes (footballers in particular) suffering from degenerative hip-knee-ankle pathology need periodic infiltrations to contain the symptoms and keep the damage from progressing and in these cases

*Per quanto riguarda spalla e caviglia l'iniezione di un volume di 2 ml è considerata appropriata, mentre per le piccole articolazioni, le iniezioni da eseguire sempre con guida ecografica, il volume raccomandato è da 0,3 a 0,7 ml a secondo della capacità dell'articolazione.*

2) Nello sportivo, risulta più vantaggioso eseguire somministrazioni ripetute o one shot?

***Il minor numero di iniezioni insieme alla maggiore capacità biomeccanica del prodotto potrebbero in genere essere più indicati nel trattamento dell'atleta.***

*Non esistono dati di letteratura al riguardo. Tuttavia, secondo l'esperienza clinica e per fornire una più rapida azione meccanica sembrerebbe più opportuno l'uso di somministrazioni one shot o al massimo cicli di due iniezioni. La riduzione del numero di infiltrazioni comporta la riduzione del rischio di infezione, soprattutto in pazienti con comorbidità. Alcuni membri del consensus hanno sottolineato che alcuni atleti (calcatori in particolare) affetti da patologia degenerativa di anca-ginocchio-caviglia, necessitano di periodiche*

clinical/instrumental diagnosis is the main basis to go on.

3) *Which intra-articular corticosteroid is recommended in athletes?*

**“It is recommended to choose a corticosteroid with the lowest systemic absorption to avoid its appearing in serum. From clinical use data in OA, according to EBM, Triamcinolone Acetonide shows best evidence of rapidity of action on pain symptoms.”**

There are several CS products on the market for IA use (triamcinolone acetonide, methylprednisolone acetate, hydrocortisone). Only three studies exist on the IA use of CS in athletes, but none of them explores the different products for IA use on a comparative basis.

Conversely, we have data in the case of symptomatic OA in adults pointing to a difference in effectiveness and permanence within the joint.<sup>47</sup> These data could also be exported for clinical use in athletes. Other laboratory data and clinical experience suggest that a single dose of dexamethasone injected immediately after injury may prevent the development of post-traumatic OA.<sup>53</sup> These data are interesting for understanding whether there is a window of opportunity in the use of CS in athletes immediately after injury.

4) *What is the best IA dose of CS to use in athletes?*

**“As in OA, it is recommended to inject the volume and dosage indicated in the information leaflet. If several joints are infiltrated, it is recommended not to exceed the maximum dose per injection.”**

In athletes, there is no evidence in the literature about the volumes to be injected in IA therapy with CS. However, an overdose of IA cortisone should be avoided because there is systemic absorption through the joint synovia. For example, in the case of administration of triamcinolone acetonide it is advisable not to exceed a total of 40 mg even if several joints are injected. It should be remembered that in the World Antidoping Agency's (WADA) list of banned substances, all CS are banned for oral, intravenous, intramuscular and rectal use. Therefore, finding them in serum or urine is illegal. However, the overriding principle remains to protect the athlete's health over performance requirements.

*infiltrazioni per contenere la sintomatologia e la progressione del danno e in questi casi la diagnosi clinica/strumentale costituisce la principale guida di indicazione.*

3) *Quale corticosteroide intra-articolare nell'atleta?*

**“Si consiglia di scegliere un corticosteroide che presenti il minor assorbimento sistemico per evitare la sua rilevazione nel siero. Dai dati di uso clinico nell'OA, secondo EBM, il Triamcinolone Acetonide presenta maggiore evidenza di rapidità d'azione sul sintomo dolore.”**

Sono in commercio diversi prodotti di CS per uso IA (triamcinolone acetonide, metilprednisolone acetato, idrocortisone). Esistono soltanto tre studi dell'uso IA di CS negli sportivi, ma nessuno di essi esplora la comparazione tra diversi prodotti per l'uso IA. Viceversa, abbiamo dati nel caso della OA sintomatica dell'adulto di differenza di efficacia e di permanenza all'interno dell'articolazione.<sup>47</sup> Tali dati potrebbero essere esportati anche per l'uso clinico nell'atleta. Altri dati di laboratorio ed esperienze cliniche suggeriscono che una singola dose di desametasone iniettata subito dopo un infortunio, può impedire lo sviluppo di OA post-traumatica.<sup>53</sup> Questi dati sono interessanti per capire se esiste una finestra temporale di opportunità nell'uso dei CS negli atleti subito dopo l'infortunio.

4) *Qual è la miglior posologia di CS da utilizzare per via IA nell'atleta?*

**“Come nell'OA, si consiglia di iniettare il volume e la posologia indicati nel foglietto illustrativo. Nel caso in cui si infiltrino più articolazioni si consiglia di non superare la dose massima prevista per singola iniezione.”**

Nello sportivo, non c'è evidenza in letteratura per quanto riguarda i volumi da iniettare nella terapia IA con CS. Tuttavia, bisogna evitare una dose eccessiva di cortisone IA perché esiste un assorbimento sistemico attraverso la sinovia dell'articolazione. Per esempio, nel caso di somministrazione di triamcinolone acetonide è opportuno non superare complessivamente i 40 mg anche se si iniettano più articolazioni. Occorre infatti ricordare che nell'elenco della World Antidoping Agency (WADA) delle sostanze proibite, tutti i CS sono vietati per l'uso orale, intravenoso, intra muscolare e rettale. Quindi il loro reperimento nel siero o nelle urine comporta un illecito. Comunque, il principio prioritario rimane tutelare la salute dell'atleta rispetto all'esigenza prestazionale.



5) Which type of PRP is most useful to use in IA, intra- and peri-tendon therapy in athletes?

**“There are no data in the literature that favor the use of one PRP over another.”**

There are different types of PRP preparation and activation: pure PRP, PRP rich in leukocytes, pure PRP rich in fibrin, PRP rich in leukocytes and fibrin. The first two have a liquid formulation and are activated in gel form with the addition of calcium or thrombin. They have greater biological activity and a lower mechanical performance. The rest have a gel/solid composition and are already in active form with lower biological activity but better mechanical action.<sup>54</sup> The PRP is prepared using plasmapheresis and autologous blood sedimentation techniques. Diversification of the techniques used, however, may lead to a 50% change in platelet concentration in the different preparations. Sampling can be performed in an outpatient setting, taking 15 cc of blood. The volume of PRP obtained for injection varies from 4 to 6.5 cc. PRP is not among the substances banned by WADA. Despite the presence of some growth factors, platelet-derived preparations have been removed from the list of banned substances as recent studies on PRP show they produce no improvement in performance. However, individual growth factors from any other source remain prohibited. Here, too, further studies are needed to identify the ideal PRP.<sup>55</sup>

6) Is the regenerative cell therapy option contemplated in athletes?

**“At the moment, WADA guidelines prohibit the use of cell concentrates in athletes.”**

There are no papers in the literature on the use of MSCs in the intra-articular therapy of athletes. MSCs may have high or low manipulation. In clinical practice, Italian law only allows the use of low manipulation cell concentrates or extracts from the tissue of origin and reintroduced into the IA cavity in the same session, after mechanical separation. Enzymatic separations, culture with growth factors and storage of cell concentrates are not allowed.

MSCs can be extracted from the umbilical cord, bone marrow, adipose tissue, synovia and peripheral blood. MSCs from adipose tissue are obtained by liposuction and 20-40 ml of subcutaneous adipose tissue are collected and then re-injected via IA (2 to 50 ×10<sup>6</sup> MSCs).<sup>56</sup> MSCs

5) Quale tipo di PRP è più utile utilizzare nella terapia IA, intra- e peri-tendinea dell'atleta?

**“Non esistono in letteratura dati che privilegino l'uso di un PRP rispetto all'altro.”**

Esistono diverse tipologie di preparazione e di attivazione del PRP: PRP puro, PRP ricco di leucociti, PRP puro ricco di fibrina, PRP ricco di leucociti e fibrina. I primi due hanno una formulazione liquida e vengono attivati alla forma in gel con l'aggiunta di calcio o trombina. Sono dotati di una maggior attività biologica e minore tenuta meccanica. I restanti hanno una composizione gel/solido e sono già in forma attiva con un'inferiore attività biologica ma migliore azione meccanica.<sup>54</sup> Il PRP viene preparato tramite tecniche di plasmaferesi e sedimentazione del sangue autologo. Tuttavia, la diversificazione delle tecniche usate può portare ad una variazione della concentrazione di piastrine nei diversi preparati pari al 50%. Il prelievo può essere effettuato in ambiente ambulatoriale. Vengono prelevati 15 cc di sangue. Il volume di PRP ottenuto per essere iniettato varia da 4 a 6,5 cc.

Il PRP non risulta tra le sostanze proibite da WADA. Nonostante la presenza di alcuni fattori di crescita, le preparazioni di derivazione piastrinica sono state rimosse dall'elenco delle sostanze proibite dal momento che studi recenti sul PRP non dimostrano alcun miglioramento delle prestazioni. I singoli fattori di crescita di qualsiasi altra fonte rimangono tuttavia proibiti. Anche in questo ambito sono necessari ulteriori studi per l'individuazione del PRP ideale.<sup>55</sup>

6) È prevista l'opzione della terapia cellulare rigenerativa nell'atleta?

**“Attualmente le linee guida della WADA proibiscono l'uso di concentrati cellulari negli atleti.”**

In letteratura non sono presenti lavori sull'uso delle MSC nella terapia intra-articolare dell'atleta. Le MSC possono avere bassa o alta manipolazione. Nella pratica clinica è consentito dalla legge italiana esclusivamente l'uso di concentrati cellulari a bassa manipolazione ovvero estratti dal tessuto di provenienza e nella stessa seduta, previa separazione meccanica, reintrodotti nella cavità IA. Non sono permesse separazioni enzimatiche, coltura con fattori di crescita e stoccaggio di concentrati cellulari.

Le MSC possono essere estratte dal cordone ombelicale, dal midollo osseo, dal tessuto adiposo, dalla sinovia e dal sangue periferico. Le MSC derivanti dal tessuto adiposo si ottengono tramite lipoaspirazione e vengono raccolti 20-40 ml di tessuto adiposo sottocutaneo che saranno poi re-iniettati per

from bone marrow: 20 to 100  $\times 10^6$  MSCs are injected.

The optimal concentration per milliliter of cells to be injected is still uncertain. Clinical experience in OA seems to show that early lesions and young age are positive predictive factors for a better outcome in treatment. According to WADA guidelines, the use of cell concentrates and stem cells is not permitted in athletes.<sup>57</sup>

7) *What is the best setting for IA therapy?*

**“IA therapy in sportspersons as in other patients should only be performed in hospitals, clinics, private surgeries, equipped medication rooms. The locker room or all those environments that do not meet the minimum hygiene requirements are not indicated.”**

IA therapy, which is always invasive, should only be carried out by the physician and only in appropriate medical environments that guarantee cleanliness and hygiene, and possible help in case of allergic reaction or vagal crisis.

8) *When performing IA therapy what precautions are important to ensure an aseptic approach?*

**“Careful skin disinfection is necessary and the skin region where the injection is given should be free from any type of injury. The operator must wear sterile gloves, provide sterile ultrasound probe covers and use sterile ultrasound gel or state-of-the-art sterile covers that do not require gel interposition between probe and device and do not cause artifacts due to the glue on the cover adhering to the probe.”**

Septic arthritis, although rare, is the most feared complication of an IA injection. For this reason, it is necessary to use all means possible for a completely sterile execution of the injection. In addition, the patient awaiting infiltration should not suffer from debilitating or immunosuppressive pathologies or decompensated diabetes that may facilitate the onset of infection. There is no need for antibiotic prophylaxis when performing an IA injection.

9) *When is it useful and when is it essential to use ultrasound guidance?*

**“It is essential to use ultrasound guidance in IA therapy of deep joints such as**

*via IA (da 2 a 50  $\times 10^6$  MSCs).<sup>56</sup> MSC derivanti dal midollo osseo: si iniettano da 20 a 100  $\times 10^6$  MSCs. Non si hanno dati ancora certi sulla concentrazione ottimale per millilitro di cellule da iniettare. L'esperienza clinica nell'OA sembra evidenziare che le lesioni precoci e la giovane età siano fattori predittivi positivi per una migliore out-come nei pazienti trattati. Secondo linee guida WADA, l'uso di concentrati cellulari e delle cellule staminali non è consentito negli atleti.<sup>57</sup>*

7) Qual è il setting migliore per eseguire la terapia IA?

**“La terapia IA nello sportivo come negli altri pazienti deve essere eseguita solo in ospedali, cliniche, ambulatori medici privati, mediche attrezzate. Non è indicato lo spogliatoio o tutti quegli ambienti che non presentano i requisiti minimi igienico-sanitari.”**

La terapia IA che è sempre una terapia invasiva, deve essere eseguita solo dal medico e solo in ambienti medici adeguati che garantiscano pulizia e igiene, e l'eventuale soccorso in caso di reazione allergica o crisi vagale.

8) Quali precauzioni sono importanti nell'esecuzione della terapia IA al fine di garantire un approccio asettico?

**“È necessaria un'accurata disinfezione della pelle e che la regione cutanea dove venga praticata l'iniezione sia esente da qualsiasi tipo di lesione. L'operatore deve indossare guanti sterili, provvedere cover sterili per sonde ultrasonografiche e usare gel ecografico sterile oppure cover sterili di ultima generazione che non necessitano di interposizione di gel tra sonda e device e non determinano artefatti determinati dalla colla della cover che aderisce alla sonda.”**

L'artrite settica, anche se rara, è la complicanza più temibile di una iniezione IA. Per tale motivo è necessario usare tutti gli accorgimenti per un'esecuzione completamente sterile dell'atto iniettivo. Inoltre, il paziente candidato all'infiltrazione non deve essere sofferente di patologie debilitanti, immunosoppressive o di diabete scompensato che possono facilitare l'insorgere di infezione. Non c'è necessità di profilassi antibiotica quando si esegue una iniezione IA.

9) Quando è utile e quando è imprescindibile utilizzare la guida ecografica?

**“È indispensabile utilizzare la guida ecografica nella terapia IA di articolazioni**

the hip, as well as imaging guidance in the vertebral area, in all peritendinous infiltrations and when using products whose production is complex and/or costly, such as cell extracts. The use of ultrasound guidance in all other joints is recommended to ensure proper IA product placement and distribution.”

The benefits of ultrasound are: excellent soft tissue resolution, infiltration accuracy, low cost, ease of access, portability, absence of ionizing radiation and the ability to perform guided procedures with real-time images.<sup>58, 59</sup> Clinical and cadaveric studies have shown that ultrasound-guided IA injection is more accurate than that using anatomical landmarks in the following joints: glenohumeral, acromioclavicular, elbow, wrist, hand, hip, knee and foot and in biceps, wrist, hip, knee and ankle tendons.<sup>60-64</sup>

Ultrasound-guided knee procedures have proved particularly advantageous in obese patients, in athletes with hypertrophic muscle mass and in case of arthrocentesis.<sup>65</sup> For these reasons in certain joints (knee, ankle, shoulder and elbow, wrist) the use of ultrasound, although not strictly necessary, is advisable and especially in the cases mentioned. With regard to the infiltration of facet joints, a recent review has shown that there are no significant differences in effectiveness on pain and joint function between ultrasound, CT or fluoroscopic guidance techniques. Ultrasound guidance is also recommended for periarticular infiltration.

10) *When is it useful to perform a diagnostic investigation before infiltration?*

**“Before performing IA treatment, an appropriate diagnostic imaging examination should always be performed to support the selection of infiltration technique.”**

Imaging should only be performed if it allows to influence the clinical management of the patient. The dose of ionizing radiation on the patient should be considered.<sup>66</sup> An imaging method appropriate to the understanding of the suspect pathological process should be performed. Normal radiography should generally be used as the first imaging technique; exceptions include suspicions of superficial tendinopathy, where ultrasound is more appropriate and where radiation exposure is contraindicated, as in the pregnant patient. Ultrasound examination enables us to assess muscle lesions during the real time phase of functional movement of the tendon muscle

***profonde come l'anca, così come la guida di imaging nel territorio vertebrale, in tutte le infiltrazioni peritendinee e quando si utilizzano prodotti con elevata complessità di produzione e/o costi elevati, quali gli estratti cellulari. È consigliabile l'uso della guida ecografica in tutte le altre articolazioni per essere sicuro della corretta immissione e distribuzione IA dei prodotti.”***

*I vantaggi apportati dall'ecografia sono: un'eccellente risoluzione per i tessuti molli, precisione nell'infiltrazione, basso costo, facilità di accesso, portabilità, l'assenza di radiazioni ionizzanti e la capacità di eseguire procedure guidate con immagini in tempo reale.<sup>58, 59</sup> Studi clinici e su cadavere hanno dimostrato che l'iniezione IA ecoguidata risulta più accurata rispetto a quella eseguita con reperi anatomici nelle seguenti articolazioni: gleno-omeroale, acromion-claveare, gomito, polso, mano, anca, ginocchio e piede e nei tendini del bicipite, del polso, dell'anca, del ginocchio e della caviglia.<sup>60-64</sup> Le procedure eco-guidate del ginocchio sono risultate particolarmente vantaggiose nei pazienti obesi, negli atleti con massa muscolare ipertrofica ed in caso di artrocentesi.<sup>65</sup> Per tali motivi in certe articolazioni (ginocchio, caviglia, spalla e gomito, polso) l'utilizzo della ecografia, anche se non strettamente indispensabile, è consigliabile e soprattutto nei casi menzionati. Riguardo all'infiltrazione delle faccette articolari una recente review ha dimostrato l'assenza di differenze significative di efficacia sul dolore e sulla funzionalità articolare tra le tecniche di guida ecografica, TC o fluoroscopica. È altresì consigliabile la guida ecografica per le infiltrazioni periarticolari.*

10) Quando è utile eseguire un approfondimento diagnostico prima dell'infiltrazione?

***“Prima di eseguire una terapia IA, deve essere sempre eseguito un opportuno esame di imaging diagnostico e di ausilio per la scelta della tecnica infiltrativa.”***

*L'imaging dovrebbe essere eseguito solo se permette di influenzare la gestione clinica del paziente. Si deve prendere in considerazione la dose di radiazioni ionizzanti sul paziente.<sup>66</sup> Deve essere eseguito un metodo di imaging appropriato alla comprensione del processo patologico sospetto. La radiografia normale dovrebbe essere usata in genere come prima tecnica di imaging; le eccezioni includono i sospetti di tendinopatia superficiale, in cui l'ecografia è più appropriata e nei casi in cui l'esposizione alle radiazioni è controindicata, come nella paziente gravida.*

*L'esame ecografico permette di valutare le lesio-*



site under examination, videotape the movement and reassess it at a later date.<sup>67</sup> The low cost of ultrasound examination, the favorable cost-benefit ratio, the ease of finding equipment makes ultrasound the gold standard for the assessment of tendon muscle lesions and subsequent follow-up. The timing of the examination is crucial to avoid making the investigation unnecessary. A few minutes after the trauma the ultrasound picture will be completely different from what we will find after 24-48 hours, but it is equally well diagnosable.<sup>68</sup> The ultrasound investigation makes it possible to assess the location, extent, size and degree of the lesion. However, weekly checks help the sports team to modulate therapies and the progressive preparation of the athlete. In NMR there are also specific situations based on the time that has passed since the trauma, and the radiologist called to solve the diagnostic problem must be able to define: the site, the extent of the lesion, the extension and the mono or multi-compartmental impairment and the presence of previous injuries. In addition to the extent and exact location of the tendon muscle lesions, the NMR also enables us to highlight the presence of a bone contusion or associated chondral or osteochondral lesion, which cannot be detected by other techniques.<sup>69, 70</sup> The clinical assessment of the athlete generally suggests that a diagnostic evaluation should be repeated at least one week after the trauma.

Normally, owing to problems of the time taken to do the examination and its cost, MR is interspersed with ultrasound halfway through the athlete's recovery and on completion of treatment, before resuming competitive activity. All this information may be relevant in the decision about whether or not to follow an IA or periarticular therapy or to determine when it is most appropriate.

*11) Which clinical, laboratory parameters is it useful to evaluate before indicating VS?*

**“In addition to gathering anamnestic data and assessing the joint instrumentally and functionally, other systemic factors that may alter the outcome of VS must be excluded. In particular, hematological diathesis and chronic inflammatory disease should be excluded.”**

Where there is a suspicion of systemic disease it is recommended to evaluate the ESR and PCR that must be negative to exclude the suspicion of inflammatory or autoimmune diseases, evaluate uricemia to exclude gout, and analyze

*ni muscolari nella fase real time del movimento funzionale del distretto muscolo tendineo in esame e la possibilità di videoregistrare il movimento e di rivalutarlo in un secondo momento.<sup>67</sup> Il basso costo dell'indagine ecografica il rapporto favorevole costo beneficio, la facilità di reperire le apparecchiature rende l'ecografia il gold standard per la valutazione di lesioni muscolo tendinee e per il successivo follow-up. La scelta dei tempi di esecuzione dell'esame è fondamentale per non rendere inutile l'indagine. A pochi minuti dal trauma il quadro ecografico sarà completamente diverso da quello che troveremo dopo 24-48 ore, ma è egualmente ben diagnosticabile.<sup>68</sup> L'indagine ecografica permette di valutare la sede, l'estensione, le dimensioni e il grado della lesione. Comunque, controlli settimanali aiutano il team sportivo a modulare le terapie e la progressiva preparazione dell'atleta. Anche in RMN esistono quadri specifici in base all'arco temporale intercorso dal trauma, e il radiologo chiamato a risolvere il quesito diagnostico, deve saper definire: la sede, l'entità della lesione, l'estensione e la compromissione mono o pluri-compartmentale e la presenza di precedenti lesioni. La RMN permette di evidenziare, oltre all'entità ed esatta localizzazione delle lesioni muscolo tendinee anche la presenza di una contusione ossea o lesione condrale od osteocondrale associata, non evidenziabile con altre metodiche.<sup>69, 70</sup> La valutazione clinica dell'atleta suggerisce, in genere, di ripetere ad almeno una settimana dal trauma una valutazione diagnostica. Normalmente per problemi di tempo di esecuzione dell'esame e di costi la RM viene intervallata all'ecografia a metà del recupero dell'atleta e a completamento del trattamento, prima di riprendere l'attività agonistica. Tutte queste informazioni possono essere rilevanti nella decisione di seguire o meno una terapia IA o periarticolare oppure di stabilire quando essa sia più appropriata.*

11) Quali parametri clinici, laboratoristici è utile valutare prima di porre indicazione alla VS?

**“Oltre alla raccolta dei dati anamnastici e alla valutazione strumentale e funzionale dell'articolazione è necessario escludere altri fattori sistemici che possano alterare il risultato della VS. In particolare, occorre escludere diatesi ematologiche e malattie infiammatorie croniche.”**

Nel sospetto di malattia sistemica si consiglia di valutare VES e PCR che devono risultare negativi per escludere il sospetto di malattie infiammatorie o autoimmunitarie, valutare l'uricemia per escludere la gotta, eseguire un'attenta anamnesi al fine



patient history carefully to determine the degenerative or inflammatory nature of the pain.

It is useful to carry out laboratory tests such as blood count, blood glucose, PT, PTT to exclude the presence of relative or absolute side effects to IA therapy. Assessment of pain VAS, range of movement, joint dysfunction, functional scales, and imaging are necessary to quantify joint involvement.

*12) Are there any predictive factors for the response to VS?*

**“There are no studies in the literature that look into predictive factors for VS response in athletic patients, however, the predictive response factors reported in the clinical use of VS in overt knee osteoarthritis could be considered.”**

The age of the patient, the presence of misalignment, joint instability and the failure of previous infiltrations are all negative prognostic response factors to intra-articular therapy in adult patients with overt OA.<sup>71</sup> The mechanical effect of training and the attention that must be paid to the period of the competitive season (winding down, break, training, competition) should be considered as a differential factor compared to non-athletes.

*13) Is it possible to associate HA and CS? What are the indications?*

**“The associated or sequential use of cortisone and HA is possible, especially in cases where rapid pain relief or the control of local inflammation is sought.”**

The rationale of combining the two products is to exploit the combined pain effectiveness of fast-acting CS and long-acting VS for rapid and prolonged recovery.<sup>72</sup>

In addition, through ultrasound assessment, the presence of synovitis with activity characteristics (joint effusion, positive power doppler, synovial hyperplasia) is an indication for the simultaneous or sequential association of steroid and HA.

*14) The use of ozone in the infiltration therapy of the athletes.*

**“The injection of a mixture of oxygen-ozone is used for the treatment of various sports pathologies by the intramuscular subcutaneous route and IA. Although there is insufficient data in the literature regard-**

*di determinare le caratteristiche degenerative o infiammatorie del dolore. È utile eseguire esami di laboratorio come emocromo, glicemia, PT, PTT per escludere la presenza di controindicazioni relative o assolute alla terapia IA. La valutazione della VAS del dolore, il range di movimento, la disfunzione articolare, le scale funzionali e l'imaging sono necessari per quantizzare l'interessamento articolare.*

12) Esistono fattori predittivi della risposta alla VS?

**“Non esistono nella letteratura studi che indagano i fattori predittivi di risposta alla VS nei pazienti atleti, tuttavia potrebbero essere presi in considerazione i fattori predittivi di risposta riportati nell'uso clinico della VS nell'artrosi conclamata di ginocchio.”**

L'età del paziente, la presenza di disallineamento, l'instabilità articolare e il fallimento di precedenti infiltrazioni, sono tutti fattori prognostici negativi di risposta alla terapia intra-articolare nell'artrosi conclamata di pazienti adulti.<sup>71</sup> Occorre considerare come fattore differenziale rispetto ai non atleti, l'effetto meccanico dell'allenamento e l'attenzione che bisogna prestare al periodo della stagione agonistica (scarico, pausa, allenamento, periodo agonistico).

13) È possibile associare HA e CS? Quali sono le indicazioni?

**“È possibile l'uso associato o sequenziale di cortisone e HA, soprattutto nei casi in cui si vuole un rapido sollievo del dolore o il controllo dell'infiammazione locale.”**

L'associazione dei due prodotti ha il razionale di sfruttare l'efficacia combinata sul dolore del CS ad azione rapida e della VS ad effetto prolungato per un recupero rapido e prolungato.<sup>72</sup> Inoltre, tramite valutazione ecografica, la presenza di una sinovite con caratteristiche di attività (versamento articolare, power doppler positivo, iperplasia sinoviale) è indicazione alla associazione contemporanea o sequenziale dello steroide e dell'HA.

14) L'ausilio dell'ozono nella terapia infiltrativa dello sportivo.

**“L'iniezione di una miscela di ossigeno-ozono è utilizzata per il trattamento di diverse patologie dello sportivo per via sottocutanea intramuscolare e IA. Pur non essendoci dati sufficienti in letteratura sulla validità**

**ing the validity of the therapy, the treatment is permitted by the WADA via IA but not systemically.”**

Ozone therapy is a medical therapy that involves the use of a gas mixture made up of oxygen and ozone in appropriate concentrations, volumes and administration routes, for the treatment of multiple pathologies.

The main indication in athletes is for treating herniated discs, while in pathology of the knee and other joints the indications for the use of the technique concern the treatment of both primary and secondary arthrosis, osteochondral conditions and degenerative meniscopathies, while in the case of pathology of the synovial membrane it can play a supporting role to traditional therapies.<sup>73, 74</sup>

At joint level, the mixture presents anti-edemigenous, anti-inflammatory and neoangiogenic action and can be used in combination with several products in use for IA therapy.<sup>75-79</sup> In the treatment of OA, oxygen-ozone is often associated with HA. To date, it is most commonly used in knee and hip OA, but it can be employed in any joint, and the technique does not differ from normal IA injections.

#### **Comment on the questions where no agreement was reached**

No agreement was reached on four issues that are commonly encountered in the clinical practice of sports medicine.

The first area concerns the choice of the most suitable type of HA for the athlete's IA therapy. There is no clear literature data to express an EBM opinion. In clinical practice, low-medium-high molecular weight, cross-linked or mobile reticulum HA products are and can be used.<sup>4</sup> Data exist on the different properties of HA depending on molecular weight and considering that the joint damage of athletes is most often purely mechanical, one might tend to use HA with higher rheological rather than anti-inflammatory properties. On the other hand, other authors believe that visco-induction therapy guaranteed by low/medium molecular weight could also be useful in athletes, unless otherwise indicated by individual diagnostic evaluation. However, all board members agreed that further studies are necessary to provide clear evidence to specialists in the field.

It has been suggested that the resumption of physical and sporting activity could be recommended after the complete resolution of the

**della terapia il trattamento è permesso dalla WADA per via IA ma non per via sistemica.”**

L'Ozonoterapia è una terapia medica che prevede l'uso di una miscela di gas formata da Ossigeno e Ozono in opportune concentrazioni, volumi e vie di somministrazione, per il trattamento di numerose patologie. La principale indicazione nello sportivo è rappresentata dal trattamento delle ernie discali mentre nell'ambito della patologia del ginocchio e delle altre articolazioni le indicazioni all'utilizzo di questa metodica riguardano il trattamento delle condizioni artrosiche sia primitive che secondarie, delle affezioni osteocondrali, delle meniscopatie degenerative, mentre in caso di patologia della membrana sinoviale può ricoprire un ruolo di supporto alle terapie tradizionali.<sup>73, 74</sup> A livello articolare tale miscela mostra attività antiedemigene, antiinfiammatorie e neoangiogeniche e può essere utilizzata in associazione con diversi prodotti in uso per la terapia IA.<sup>75-79</sup> Nel trattamento dell'OA, l'ossigeno-ozono viene spesso associato all'HA. Ad oggi viene maggiormente impiegato nell'OA di ginocchio e di anca, ma si può effettuare in qualsiasi articolazione, e la tecnica non differisce dalle normali iniezioni IA.

#### **Commento ai quesiti che non hanno raggiunto l'accordo**

Non si è raggiunto l'accordo su quattro temi di comune riscontro nella pratica clinica della medicina dello sport.

Il primo ambito riguarda la scelta del tipo di HA più adatto nella terapia IA dell'atleta. Non esistono chiari dati di letteratura che consentano di esprimere una EBM. Nella pratica clinica sono e possono essere usati prodotti di HA a basso/medio-alto peso molecolare, cross-linked o mobile reticulum.<sup>4</sup> Esistono dati sulle diverse proprietà dell'HA a seconda del peso molecolare e considerando che il danno articolare degli atleti è più spesso puramente meccanico, si potrebbe tendere ad utilizzare HA con maggiori proprietà reologiche piuttosto che antinfiammatorie. D'altra parte, altri autori ritengono che nell'atleta potrebbe essere utile anche una terapia di visco induzione garantita dal basso/medio peso molecolare, salvo diversa indicazione derivante dalla valutazione diagnostica individuale. Comunque, tutti i membri del board hanno convenuto che ulteriori studi sono necessari per fornire una chiara evidenza agli specialisti del settore.

Il secondo tema riguarda la tempistica della ripresa dell'attività sportiva dopo l'infiltrazione. È stato suggerito che la ripresa dell'attività fisica e

pain symptomatology and the full recovery of the sport-specific athletic action. But it is also true that the resumption of physical activity may be functional to sports recovery (for example, resumption of quadriceps training or sports action in the presence of iatrogenic inhibition or immobilization hypotrophy). **In addition, infiltration therapy is not always able to resolve pain and therefore this parameter should not be considered as an absolute indication in allowing a return to activity.** The indication for which IA treatment has been carried out should also be taken into account. Then there are also situations in which the treatment is a “recall” during a periodic cycle of a degenerative pathology of the joint in question. The use of IA collagen has reached a consensus of more than 50% but failed to achieve the level required for recommendation. The rationale behind its potential use is that IA Collagen has a different mechanism of action than HA and could therefore be used as an alternative or in association with it. No data exist in the literature regarding the use of IA collagen in athletes, but in patients with knee OA in a controlled randomized non-inferiority double-blind trial, the IA use of porcine collagen determined the same effects on pain reduction and improvement of joint function as therapy with HA.<sup>13</sup> Further studies are needed in athletes to verify its efficacy and correct indication.

The use of peri-articular, peri-tendinous and intra-tendinous HA was also discussed. There are concerns and little experience with intra-tendinous compared to peritendinous use. There is little literature data on the efficacy and safety of the peritendinous use of HA in athletes. There is only one paper on the use of low molecular weight HA in acute ankle sprain in athletes. From the point of view of injection techniques, ultrasound guidance has been unanimously recommended. Further randomized, controlled safety and efficacy studies on the peritendinous use of HA are needed.

Finally, given the lack of indications in the National and International Guidelines on IA therapy in minors, the consensus thought to investigate the subject to provide indication and precaution guidelines, but consensus was not reached even though more than 50% of the members were in favor of the proposed formulation. The literature is characterized by a lack of study protocols and outcome assessment measures and there is no evidence-based certainty about the effectiveness of infiltration

*sportiva potrebbe essere consigliata dopo la risoluzione completa della sintomatologia dolorosa e la ripresa integrale del gesto atletico sport specifico. Ma è anche vero che la ripresa dell'attività fisica può essere funzionale al recupero sportivo (ad esempio, ripresa dell'allenamento del quadricipite o del gesto sportivo in presenza di ipotrofia da inibizione iatrogenica o da immobilizzazione). Inoltre, la terapia infiltrativa non è in grado sempre di risolvere la sintomatologia dolorosa e pertanto questo parametro non dovrebbe essere considerato come indicativo in modo assoluto nel concedere il ritorno all'attività. Occorre tener conto anche della indicazione per cui è stato eseguito il trattamento IA. Esistono poi situazioni nelle quali il trattamento è un “richiamo” durante un ciclo periodico di una patologia degenerativa dell'articolazione in questione.*

*L'uso del collagene IA ha raggiunto un consenso di oltre il 50% ma non è riuscito ad ottenere il livello richiesto per la raccomandazione. Il razionale alla base del suo potenziale uso è che il collagene IA avendo meccanismo d'azione differente da quello della HA potrebbe essere usato in alternativa o associato ad esso. Non esistono in letteratura dati riguardanti l'uso del collagene IA negli sportivi, invece in pazienti con OA del ginocchio in uno studio randomizzato controllato di non inferiorità condotto in doppio cieco, l'uso IA di collagene porcino ha determinato gli stessi effetti sulla riduzione del dolore e sul miglioramento della funzionalità articolare rispetto alla terapia con HA.<sup>13</sup> Ulteriori studi sono necessari negli atleti per verificarne l'efficacia e la corretta indicazione.*

*Anche l'uso dell'HA peri-articolare, peri-tendineo e intra-tendineo è stato oggetto di discussione. Esistono perplessità e scarsa esperienza sull'uso intratendineo rispetto al peritendineo. I dati di letteratura di efficacia e sicurezza sull'utilizzo di HA negli atleti per uso peritendineo sono scarsi. Esiste un lavoro solo sull'uso di HA a basso peso molecolare nella distorsione acuta della caviglia negli atleti. Dal punto di vista delle tecniche di iniezioni è stato unanimemente consigliata la guida ecografica. Occorrono ulteriori studi randomizzati, controllati di sicurezza e di efficacia sull'uso peritendineo di HA.*

*Infine, data la mancanza di indicazioni nelle Linee Guida Nazionali ed Internazionali circa la terapia IA nei minori, la Consensus Conference ha pensato di indagare l'argomento per fornire una linea guida di indicazioni e precauzioni, ma non si è raggiunto il consenso anche se oltre il 50% dei membri era a favore della formulazione proposta. La letteratura è caratterizzata da mancanza di protocolli di studio e misure di valutazione di outcome e non emergono sicure certezze, basate*



therapies of any kind in adolescent athletes. Therapeutic indications are limited to synovial pathologies during juvenile idiopathic arthritis, the oligoarticular form, through cycles of 3-4 infiltrations per year of triamcinolone hexacetonide mixed with lidocaine.<sup>80, 81</sup>

Two problems requiring definition concern the use of local anesthetic or conscious sedation during the injection procedure and the use of imaging guidance; ultrasound guidance is preferable to radioscopy because of the absence of radiation. The age limit to be considered pediatric should be better defined with respect to adolescent age when IA therapy might be more feasible. In the under-10s, we recommend the association of locoregional anesthesia or conscious sedation techniques and the association with lidocaine for post-procedural analgesic purposes.

The use of PRP was not found in the literature for the pediatric age.

### General comment and conclusions

This paper is an attempt to produce IA Therapy Guidelines in sports medicine. It is the first initiative that has been taken to clarify and review EBM as it pertains to problems related to infiltration therapy in the clinical practice of sports medicine. The most relevant issues have been targeted with the commitment to provide an EBM response. Analysis of the literature on the topics covered by our questions produced only a modest response. The experience of Consensus members, composed of specialists with expertise in different fields of sport, has tried to make up for this shortcoming. The results reported are based on the Delphi method which reflects the current opinion of a sample of physicians with a high level of expertise in the field in Italy. While one of the strengths of the Delphi method is that the people involved in it bring a wide range of competency and experience to the decision-making process, the limitations are that the physicians chosen should ideally include a wide range of experience relevant to the question being addressed. From this point of view, as we did not evaluate the participants' competencies in all fields of the survey (e.g. peritendinous injections, intratendinous injections, use of collagen, etc.), we cannot exclude that some disagreement may arise from the lack of specific experience. Finally, the choice of a consensus level of >66% is open to

*sull'evidenza, in merito all'efficacia di terapie infiltrative di qualsiasi genere nell'adolescente sportivo. Le indicazioni terapeutiche sono limitate alle patologie sinoviali in corso di artrite idiopatica giovanile, forma oligoarticolare, mediante cicli di 3-4 infiltrazioni l'anno di triamcinolone esacetonide miscelato a lidocaina.<sup>80, 81</sup> Due problemi da definire riguardano l'uso di anestetico locale o di sedazione cosciente durante la procedura iniettiva e l'uso di guida di imaging; la guida ecografica è da preferire alla radioscopia per l'assenza di radiazioni. Andrebbe meglio definito il limite di età da considerarsi pediatrica rispetto all'età adolescenziale in cui potrebbe essere più attuabile la terapia IA. In caso di età inferiore a 10 anni si consiglia la associazione di tecniche di anestesia locoregionale o di sedazione cosciente e l'associazione con lidocaina a scopo antalgico postprocedurale.*

*L'utilizzo di PRP non trova riscontri in letteratura per l'età pediatrica.*

### Commento generale e conclusioni

*Questo lavoro rappresenta il tentativo di produzione di Linee Guida di terapia IA nell'ambito di medicina dello sport. Costituisce la prima iniziativa per chiarire e fare il punto della EBM su problemi legati alla terapia infiltrativa di pratica clinica nella medicina dello sport. Sono stati messi a fuoco i problemi più rilevanti con l'impegno di dare una risposta basata sulla EBM. Dall'analisi della letteratura per quanto riguarda i temi oggetto dei nostri quesiti, questa risposta è risultata modesta. L'esperienza dei membri della Consensus Conference, scelti tra specialisti di esperienza in diversi campi di discipline sportive, ha cercato di sopperire a questa carenza. I risultati riportati sono basati sul metodo Delphi che riflette l'opinione corrente di un campione di medici con un alto livello di competenza della materia in Italia. Mentre uno dei punti di forza del metodo Delphi è che le persone che vi prendono parte apportano una vasta gamma di competenze ed esperienze al processo decisionale, i limiti sono costituiti dallo scegliere correttamente un gruppo appropriato di medici, che dovrebbe idealmente includere una vasta gamma di esperienze pertinenti alla domanda che viene affrontata. Da questo punto di vista, in quanto non abbiamo valutato le competenze dei partecipanti in tutti i campi dell'indagine (ad esempio iniezioni peritendinee, intratendinee, uso di collagene ecc.), non possiamo escludere che un certo disaccordo possa derivare dalla mancanza di esperienze specifiche. Infine, la scelta di livello di consenso a >66%, è discutibile in quanto l'uso di una soglia più alta o più*



TABELLA III.—Research agenda.

TABELLA III.—*Programma di ricerca.*

## Research agenda

- Evaluate the different indications for the various HAs in the different clinical/traumatic conditions of athletes
- Differentiate the most suitable types of HA by sporting action and discipline
- Identify the ideal PRP for intra-articular use in athletes
- Check out the time window of opportunity for the use of intra-articular steroids immediately after sports injury
- Identify predictive factors of a favorable response to intra-articular therapy in athletes
- Standardize indications and intra-articular therapy procedures in pediatric and adolescent age
- Evaluate the effectiveness and safety of intra-articular therapy in pediatric and adolescent age
- Evaluate the indications, effectiveness and safety of new intra-articular therapy products in the athlete such as polynucleotides, collagen, etc.

debate as the use of a higher or lower threshold could have led to different results. However, this threshold value is present in the literature and, as it represents two thirds of the responses, it can be reasonably considered acceptable for the recommendations. In practice, specific IA therapy recommendations have been formulated for the first time for sports medicine that can support and guide clinicians in the treatment of competitive and non-competitive athletes.

For those topics that have not found a sufficient consensus to draft a recommendation, the FMSI commits to encourage and conduct scientific work that will bring more precise indications as regards the unresolved topics and confirm the experience-based propositions of currently formulated recommendations. In addition, it will be important to stimulate research on new promising products for IA use also in a sports medicine context, such as poly nucleotides, collagen and regenerative medicine products. In this regard, this Consensus Conference suggests a research agenda shown in Table III.

*bassa avrebbe potuto determinare risultati diversi. Tuttavia, questo valore soglia è presente in letteratura e rappresentando due terzi delle risposte, può essere ragionevolmente considerato accettabile ai fini delle raccomandazioni.*

*In pratica sono state formulate per la prima volta delle raccomandazioni specifiche di terapia IA per la medicina dello sport che possono aiutare e orientare i clinici nel trattamento degli atleti in fase agonistica e non.*

*Per alcuni dei temi proposti per cui non si è raggiunto un consenso tale da poter redigere delle raccomandazioni, sarà impegno della società FMSI stimolare e condurre lavori scientifici che possano portare a delle indicazioni più precise nei temi irrisolti e a confermare le proposizioni basate sull'esperienza delle raccomandazioni attualmente formulate. Inoltre, sarà importante stimolare la ricerca su nuovi prodotti promettenti di uso IA anche in ambito di medicina sportiva, quali i poli nucleotidi, il collagene e prodotti di medicina rigenerativa. A tale proposito, questa Consensus Conference suggerisce una research agenda riportata nella Tabella III.*

## References/Bibliografia

- 1) Yaftali NA, Weber K. Corticosteroids and Hyaluronic Acid Injections. Clin Sports Med 2019;38:1–15.
- 2) Shah A, Mak D, Davies AM, James SL, Botchu R. Musculoskeletal Corticosteroid Administration: current Concepts. Can Assoc Radiol J 2019;70:29–36.
- 3) Maheu E, Bannuru RR, Herrero-Beaumont G, Allali F, Bard H, Migliore A. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: results of an extensive critical literature review. Semin Arthritis Rheum 2019;48:563–72.
- 4) Bernetti A, Mangone M, Paolucci T, Santilli V, Verna S, Agostini F, et al. Evaluation of the efficacy of intra-articular injective treatment with reticular hyaluronic acid (Mo.Re. Technology) in amateur athletes with over-use gonarthrosis. Med Sport (Roma) 2020;73:127–39.
- 5) Cooper C, Rannou F, Richette P, Bruyère O, Al-Daghri N, Altman RD, et al. Use of Intraarticular Hyaluronic Acid in the Management of Knee Osteoarthritis in Clinical Practice. Arthritis Care Res (Hoboken) 2017;69:1287–96.
- 6) Gato-Calvo L, Magalhaes J, Ruiz-Romero C, Blanco FJ, Burguera EF. Platelet-rich plasma in osteoarthritis treatment: review of current evidence. Ther Adv Chronic Dis 2019;10:2040622319825567.
- 7) O'Connell B, Wragg NM, Wilson SL. The use of PRP injections in the management of knee osteoarthritis. Cell Tissue Res 2019;376:143–52.
- 8) Shariatzadeh M, Song J, Wilson SL. The efficacy of different sources of mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis. Cell Tissue Res 2019;378:399–410.
- 9) Zhang R, Ma J, Han J, Zhang W, Ma J. Mesenchymal stem cell related therapies for cartilage lesions and osteoarthritis. Am J Transl Res 2019;11:6275–89.
- 10) Wang AT, Feng Y, Jia HH, Zhao M, Yu H. Application of mesenchymal stem cell therapy for the treatment of osteoarthritis of the knee: A concise review. World J Stem Cells 2019;11:222–35.
- 11) Mun JU, Cho HR, Choi YS, Kim YU. Effect of multiple intra-articular injections of polynucleotides on treatment of intractable knee osteoarthritis: A case report. Medicine (Baltimore) 2017;96:e9127.
- 12) Di Cesare Mannelli L, Micheli L, Zanardelli M, Ghelardini C. Low dose native type II collagen prevents pain in a rat osteoarthritis model. BMC Musculoskelet Disord 2013;14:228.
- 13) Martin Martin LS, Massafra U, Bizzzi E, Migliore A. A double blind randomized active-controlled clinical trial on the intra-articular use of Mcl-Knee versus sodium hyaluronate in patients with knee osteoarthritis ("Joint"). BMC Musculoskelet Disord 2016;17:94.
- 14) Sconza C, Respizzi S, Virelli L, Vandenbulcke F, Iacono F, Kon E, et al.

Oxygen-Ozone Therapy for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy* 2020;36:277-86.

15) Brown GA. AAOS clinical practice guideline: treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg* 2013;21:577-9.

16) Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, *et al.*; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:465-74.

17) McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, *et al.*; Alindon. OARSi guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:363-88.

18) Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, *et al.* An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2019;49:337-50.

19) Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, *et al.*; Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145-55.

20) Conrozier T, Monfort J, Chevalier X, Raman R, Richeppe P, Diracoglu D, *et al.* EUROVISCO Recommendations for Optimizing the Clinical Results of Viscosupplementation in Osteoarthritis. *Cartilage* 2020;11:47-59.

21) Migliore A, Bizzi E, Herrero-Beaumont J, Petrella RJ, Raman R, Chevalier X. The discrepancy between recommendations and clinical practice for viscosupplementation in osteoarthritis: mind the gap! *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19:1124-9.

22) Bannuru RR, Osani M, Vaysbrot EE, McAlindon TE. Comparative safety profile of hyaluronic acid products for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2016;24:2022-41.

23) Strand V, McIntyre LF, Beach WR, Miller LE, Block JE. Safety and efficacy of US-approved viscosupplements for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. *J Pain Res* 2015;8:217-28.

24) Migliore A, Tortemata S, Laganà B, Piscitelli P, Granata M, Bizzi E, *et al.* Safety of intra-articular hip injection of hyaluronic acid products by ultrasound guidance: an open study from ANTIAGE register. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:1752-9.

25) Migliore A, Massafra U, Frediani B, Bizzi E, Sinelnikov Yzhaki E, Gigliucci G, *et al.* HyalOne® in the treatment of

symptomatic hip OA - data from the ANTIAGE register: seven years of observation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21:1635-44.

26) Tian K, Cheng H, Zhang J, Chen K. Intra-articular injection of methylprednisolone for reducing pain in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e0240.

27) Kompel AJ, Roemer FW, Murakami AM, Diaz LE, Crema MD, Guermazi A. Intra-articular Corticosteroid Injections in the Hip and Knee: Perhaps Not as Safe as We Thought? *Radiology* 2019;293:656-63.

28) De Souza FR, Gama De Matos D, Costa Nogueira A, Pires Ferreira, De Freitas Zanona A, Aidar FJ. Analisi del tempo di recupero muscolare dopo lo stretching acuto alla coppia di picco dei muscoli del bicipite femorale. *Med Sport (Roma)* 2019;72:171-80.

29) Kon E, Mandelbaum B, Buda R, Filardo G, Delcogliano M, Timoncini A, *et al.* Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis. *Arthroscopy* 2011;27:1490-501.

30) Saxon L, Finch C, Bass S. Sports participation, sports injuries and osteoarthritis: implications for prevention. *Sports Med* 1999;28:123-35.

31) Kuijt MT, Inklaar H, Gouttebarger V, Frings-Dresen MH. Knee and ankle osteoarthritis in former elite soccer players: a systematic review of the recent literature. *J Sci Med Sport* 2012;15:480-7.

32) Snibbe JC, Gambardella RA. Use of injections for osteoarthritis in joints and sports activity. *Clin Sports Med* 2005;24:83-91.

33) Ayhan E, Kesmezacar H, Akgun I. Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World J Orthop* 2014;5:351-61.

34) Kreuz PC, Steinwachs M, Angele P. Single-dose local anesthetics exhibit a type-, dose-, and time-dependent chondrotoxic effect on chondrocytes and cartilage: a systematic review of the current literature. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2018;26:819-30.

35) Di Gesù M, Fusco A, Vetro A, Iosa M, Mantia F, Iovane A, *et al.* Clinical effects of image-guided hyaluronate injections for the osteochondral lesions of ankle in sport active population. *J Sports Med Phys Fitness* 2016;56:1339-45.

36) Lee JC, Ahmed N, Allen GM. Image guided injection therapies in athletes-Do they work and what should we be using? *Eur J Radiol* 2019;110:193-202.

37) Mei-Dan O, Carmont MR, Laver L, Mann G, Maffulli N, Nyska M. Platelet-rich plasma or hyaluronate in the management of osteochondral lesions of the talus. *Am J Sports Med* 2012;40:534-41.

38) Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009;61:1704-11.

39) Fransen M, McConnell S, Harmer

AR, Van der Esch M, Simic M, Bennell KL. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD004376.

40) Monticone M, Frizziero A, Rovere G, Vittadini F, Uliano D, LA Bruna S, *et al.* Hyaluronic acid intra-articular injection and exercise therapy: effects on pain and disability in subjects affected by lower limb joints osteoarthritis. A systematic review by the Italian Society of Physical and Rehabilitation Medicine (SIMFER). *Eur J Phys Rehabil Med* 2016;52:389-99.

41) Saccomanno MF, Donati F, Careri S, Bartoli M, Severini G, Milano G. Efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections and exercise-based rehabilitation programme, administered as isolated or integrated therapeutic regimens for the treatment of knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016;24:1686-94.

42) Dulin JA, Drost WT, Phelps MA, Santschi EM, Menendez MI, Bertone AL. Influence of exercise on the distribution of technetium Tc 99m medronate following intra-articular injection in horses. *Am J Vet Res* 2012;73:418-25.

43) James MJ, Cleland LG, Gaffney RD, Proudman SM, Chatterton BE. Effect of exercise on 99mTc-DTPA clearance from knees with effusions. *J Rheumatol* 1994;21:501-4.

44) Hainline B, Derman W, Vernec A, Budgett R, Deie M, Dvofak J, *et al.* International Olympic Committee consensus statement on pain management in elite athletes. *Br J Sports Med* 2017;51:1245-58.

45) Di Gesù M, Fusco A, Vetro A, Iosa M, Mantia F, Iovane A, *et al.* Clinical effects of image-guided hyaluronate injections for the osteochondral lesions of ankle in sport active population. *J Sports Med Phys Fitness* 2016;56:1339-45.

46) Petrella RJ, Cogliano A. Intra-articular Hyaluronic Acid Treatment for Golfer's Toe: Keeping Older Golfers on Course. *Phys Sportsmed* 2004;32:41-5.

47) Jazrawi LM, Rosen J. Intra-articular hyaluronic acid: potential treatment of younger patients with knee injury and/or post-traumatic arthritis. *Phys Sportsmed* 2011;39:107-13.

48) Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995;311:376-80.

49) Bauernfeind B, Aringer M, Prodingier B, Kirchberger I, Machold K, Smolen J, *et al.* Identification of relevant concepts of functioning in daily life in people with systemic lupus erythematosus: A patient Delphi exercise. *Arthritis Rheum* 2009;61:21-8.

50) Bruttini F, Bonetti A, Dragoni S, Gianfelici A. Principi etici nella ricerca in medicina dello sport e nelle scienze motorie. *Med Sport (Roma)* 2019;72:474-6.

51) Capra R, Battaglia MA, Gaudioso A, Lopes L, Paolicelli D, Paoloni M, *et al.* The MoSt Project—more steps in multiple sclerosis: a Delphi method consensus initiative for the evaluation of mobility management of MS patients in Italy. *J Neurol* 2014;261:526-32.

52) Garg N, Truong B, Ku JH, Devere TS, Eht BD, Blauvelt A, *et al.* A novel, short, and simple screening questionnaire can

suggest presence of psoriatic arthritis in psoriasis patients in a dermatology clinic. *Clin Rheumatol* 2015;34:1745–51.

53) Bajpayee AG, De la Vega RE, Scheu M, Varady NH, Yannatos IA, Brown LA, *et al.* Sustained intra-cartilage delivery of low dose dexamethasone using a cationic carrier for treatment of post traumatic osteoarthritis. *Eur Cell Mater* 2017;34:341–64.

54) Dohan Ehrenfest DM, Rasmussen L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 2009;27:158–67.

55) Castillo TN, Pouliot MA, Kim HJ, Dragoo JL. Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation systems. *Am J Sports Med* 2011;39:266–71.

56) Roffi A, Nakamura N, Sanchez M, Cucchiari M, Filardo G. Injectable Systems for Intra-Articular Delivery of Mesenchymal Stromal Cells for Cartilage Treatment: A Systematic Review of Pre-clinical and Clinical Evidence. *Int J Mol Sci* 2018;19:E3322.

57) Lopa S, Colombini A, Moretti M, de Girolamo L. Injective mesenchymal stem cell-based treatments for knee osteoarthritis: from mechanisms of action to current clinical evidences. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2019;27:2003–20.

58) Ferrero G, Fabbro E, Orlandi D, Perugin Bernardi S, Sconfienza LM, Silvestri E, *et al.* Ultrasound (US)-guided Percutaneous Procedures to Treat Inflammatory and Degenerative Diseases of the Upper Limb: How We Do It. ECR 2014 Congress, Poster C-2252.

59) Tok F, Özçakar L, De Mynck M, Kara M, Vanderstraeten G. Musculoskeletal ultrasound for sports injuries. *Eur J Phys Rehabil Med* 2012;48:651–63, quiz 707.

60) Kane D, Koski J. Musculoskeletal interventional procedures: with or without imaging guidance? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016;30:736–50.

61) Hoerber S, Aly AR, Ashworth N, Rajasekaran S. Ultrasound-guided hip joint injections are more accurate than landmark-guided injections: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2016;50:392–6.

62) Huang Z, Du S, Qi Y, Chen G, Yan W. Effectiveness of Ultrasound Guidance on Intraarticular and Periarticular Joint Injections: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Phys Med Rehabil* 2015;94:775–83.

63) Simoni P, Grumolato M, Malaise O, Preziosi M, Pasleau F, de Lemos Esteves F. Are blind injections of gleno-humeral joint (GHJ) really less accurate imaging-guided injections? A narrative systematic review considering multiple anatomical approaches. *Radiol Med (Torino)* 2017;122:656–75.

64) Aly AR, Rajasekaran S, Ashworth N. Ultrasound-guided shoulder girdle injections are more accurate and more effective than landmark-guided injections: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2015;49:1042–9.

65) Lueders DR, Smith J, Sellon JL. Ultrasound-Guided Knee Procedures. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2016;27:631–48.

66) Coris EE, Zwygart K, Fletcher M, Pescasio M. Imaging in sports medicine: an overview. *Sports Med Arthrosc Rev* 2009;17:2–12.

67) Lee JC, Mitchell AW, Healy JC. Imaging of muscle injury in the elite athlete. *Br J Radiol* 2012;85:1173–85.

68) Giannini S. Diagnostic imaging in sport medicine: when, how and why? Overuse and neglect of diagnostic imaging techniques. *Med Sport (Roma)* 2015;68:533–40.

69) Huston K, Nitchell W, Wadsworth LT. The role of magnetic resonance imaging in Division I university sports medicine program. *Orthop J Sports Med* 2013;1(Suppl):2325967113800112.

70) Cohen SB, Towers JD, Zoga A, Irrgang JJ, Makda J, Deluca PF, *et al.* Hamstring injuries in professional football players: magnetic resonance imaging correlation with return to play. *Sports Health* 2011;3:423–30.

71) Conrozier T. Is the Addition of a Polyo to Hyaluronic Acid a Significant Advance in the Treatment of Osteoarthritis? *Curr Rheumatol Rev* 2018;14:226–30.

72) Hangody L, Szody R, Lukasik P, Zgadzaj W, Lénárt E, Dokoupilova E, *et al.* Intraarticular Injection of a Cross-Linked Sodium Hyaluronate Combined with Triamcinolone Hexacetonide (Cingal) to

Provide Symptomatic Relief of Osteoarthritis of the Knee: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Clinical Trial. *Cartilage* 2018;9:276–83.

73) Invernizzi M, Stagno D, Carda S. Safety of intra-articular oxygen-ozone therapy compared to intra-articular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis: a randomized single blind pilot study. *Int J Phys Med Rehabil* 2017;5.

74) Lopes de Jesus CC, Dos Santos FC, de Jesus LM, Monteiro I, Sant'Ana MS, Trevisani VE. Comparison between intra-articular ozone and placebo in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *PLoS One* 2017;12:e0179185.

75) Raeissadat SA, Rayegani SM, Forogh B, Hassan Abadi P, Moridnia M, Rahimi Dehghan S. Intra-articular ozone or hyaluronic acid injection: which one is superior in patients with knee osteoarthritis? A 6-month randomized clinical trial. *J Pain Res* 2018;11:111–7.

76) Duymus TM, Mutlu S, Dernek B, Komur B, Aydogmus S, Kesiktaş FN. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2017;25:485–92.

77) Noori-Zadeh A, Bakhtiyari S, Khooz R, Haghani K, Darabi S. Intra-articular ozone therapy efficiently attenuates pain in knee osteoarthritic subjects: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med* 2019;42:240–7.

78) Hashemi M, Khameneh SM, Dadkhah P, Mohajerani SA. Effect of Intraarticular injection of ozone on inflammatory cytokines in knee osteoarthritis. *J Cell Mol Anesth* 2017;2:37–42.

79) Feng X, Beiping L. Therapeutic Efficacy of Ozone Injection into the Knee for the Osteoarthritis Patient along with Oral Celecoxib and Glucosamine. *J Clin Diagn Res* 2017;11:UC01–03.

80) Nieto-González JC, Monteagudo I. Intra-articular joint injections in juvenile idiopathic arthritis: state of the art. *Rheumatol Clin* 2019;15:69–72.

81) Tangtiphaiboonantana J, Zhang AL, Pandya NK. Outcomes of intra-articular corticosteroid injections for adolescents with hip pain. *J Hip Preserv Surg* 2017;5:54–9.

**Conflicts of interest.**—The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

**Authors' contributions.**—All authors read and approved the final version of the manuscript.

**Acknowledgements.**—The authors wish to thank Dr Natasa Isailovic for performing the systematic literature search and Dr Elisa Grazioli for helping with manuscript writing.

**History.**—Manuscript accepted: July 22, 2020. - Manuscript received: July 9, 2020.