

RIAT Medicina Rigenerativa - studio PRGF

All'inizio del 2019 gli autori di questo RIAT, stipendiati dal sistema sanitario pubblico spagnolo, hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dell'impiego di infiltrazioni di plasma ricco di piastrine ed analoghi nella traumatologia.

Dal risultato della loro revisione, spiccava uno studio che ha avuto un profondo impatto nell'introdurre nella pratica clinica il PRGF e prodotti simili (PRP e PRF), nel farne approvare l'uso da parte delle agenzie nazionali, ed è stato altamente citato in letteratura.

In contrasto con quanto pubblicato nell'articolo originale, questa rianalisi mostra come il PRGF non offre nessun beneficio clinicamente o statisticamente significativo rispetto all'acido ialuronico e incrementa gli effetti collaterali.

Tra le tecniche più in uso della cosiddetta "medicina rigenerativa" ci sono quelle che utilizzano infiltrazioni di PRP, PRGF e PRF.

Il PRGF (Plasma Rich in Growth Factor) è plasma arricchito di proteine e fattori di crescita circolanti. Deriva dal sangue prelevato con anticoagulante (sodio citrato) e centrifugato. Recuperando il PRGF dal fondo della provetta viene aggiunto cloruro di calcio per promuovere la coagulazione ed ottenere PRGF.

Altri prodotti simili sono il PRF (Platelet Rich Fibrin), che deriva dal sangue prelevato senza anticoagulante ed è più semplice da produrre, ed il PRP (Platelet Rich Plasma), un gel ad alta concentrazione di piastrine autologhe sospeso in una piccola quantità di plasma che deriva dalla centrifugazione del sangue del paziente. (1)

Sono pochi gli studi che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del PRGF nell'artrosi, tra questi un lavoro del 2012 che confrontava PRGF verso acido ialuronico per il trattamento di adulti sintomatici per osteoartrite del ginocchio. Si tratta di uno studio randomizzato e in doppio cieco, pubblicato sulla rivista *Arthroscopy: the journal of arthroscopic and related surgery* (3), che sosteneva la superiorità del PRGF nei confronti dell'acido ialuronico nell'alleviare i sintomi dell'osteoartrosi lieve-moderata. Questo RCT ha avuto un profondo impatto nell'introdurre nella pratica clinica il PRGF e prodotti simili (PRP e PRF), nel farne approvare l'uso da parte delle agenzie nazionali, ed è stato altamente citato in letteratura.

La reanalisi (4) è stata effettuata utilizzando due studi non pubblicati (il protocollo di studio originale e il report finale). Al contrario di quanto riportato nello studio pubblicato, la reanalisi non ha dimostrato benefici clinicamente o statisticamente rilevanti.

Com'è possibile?

Nello studio originale pubblicato nel 2012 (3) l'esito primario predefinito nel protocollo di studio è il miglioramento clinico significativo nella sottoscala del dolore Western Ontario & McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC).

Miglioramento clinico significativo è definito come una diminuzione minima del 40% nella sottoscala WOMAC del dolore rispetto alla stima basale (si tratta di un valore simile a quello corrispondente a un miglioramento del dolore del 40%).

Nella pubblicazione originale (3) gli autori non effettuano però un'analisi su una diminuzione del 40% nella sottoscala WOMAC del dolore ma su una diminuzione del 50% nella sottoscala WOMAC del dolore. La reanalisi (4) mostra nei dettagli come una deviazione inappropriata dal protocollo di ricerca può influenzare drammaticamente il risultato finale.

Infatti leggendo le conclusioni del lavoro originale: "PRGF showed superior short-term results when compared with HA in a randomized controlled trial, with a comparable safety profile, in alleviating symptoms of mild to moderate OA of the knee." Le conclusioni del RIAT (4) sono: "This reanalysis of Study PRGF found no clinically or statistically significant benefit from PRGF compared to hyaluronic acid."

Inoltre, nello studio originale, non sono pubblicati i risultati di diversi esiti secondari pre-pianificati [diminuzione del dolore >40% sulla scala analogica visiva (VAS) e sulle scale Lequesne,



livello di mobilità articolare], che in tutti i casi non mostrano i vantaggi del farmaco. Riguardo gli effetti collaterali, infine, la pubblicazione afferma che 'tutti gli eventi avversi sono scomparsi in 48 ore ma lo studio RIAT evidenzia come ci siano almeno due pazienti nel braccio dell'acido ialuronico e cinque pazienti nel braccio PRGF con eventi avversi persistenti. Per concludere gli autori della pubblicazione originale non riportano conflitti di interesse nella paternità e nella pubblicazione di questo articolo. Tuttavia uno degli autori è il direttore scientifico del BTI Biotechnology Institute, produttore del PRGF-Endoret®, e gli altri sono dipendenti della società.

Bibliografia

1. Giannini S. et al. "Comparison between PRP, PRGF and PRF: lights and shadows in three similar but different protocols" *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2015; 19: 927-930
<https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/927-930.pdf>
2. Saiz LC. "Restoring invisible and abandoned trials: a call for people to publish the findings." *BMJ* 2013;346:f2865
<https://www.bmj.com/content/346/bmj.f2865/rr-11>
3. Sánchez M, Fiz N, Azofra J, Usabiaga J, Aduriz Recalde E, Garcia Gutierrez A, Albillos J, Gárate R, Aguirre JJ, Padilla S, Orive G, Anitua E. A randomized clinical trial evaluating plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus hyaluronic acid in the short-term treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthroscopy*. 2012 Aug;28(8):1070-8.
<https://www.chicagostemcells.com/pdf/prp-knee-osteoarthritis.pdf>
4. Saiz, L.C., Erviti, J., Leache, L. et al. Restoring Study PRGF: a randomized clinical trial on plasma rich in growth factors for knee osteoarthritis. *Trials* 24, 37 (2023). <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-022-07049-3>