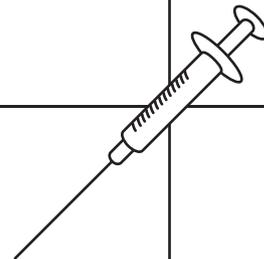


Sommario



■ Editoriale.....	3
<i>A. Migliore, S. Tormenta</i>	
■ Rassegna di articoli internazionali	5
<i>A cura di: E. Bizzi, A. Migliore</i>	
■ L'iniezione intra-articolare ecoguidata dell'acido ialuronico: esperienza di un Ambulatorio di Medicina dello Sport	11
<i>G. Boni, Dr. E. Bizzi, S. Proietti Spaccapanico</i>	
■ Trattamento infiltrativo ecoguidato combinato con steroidi e acido ialuronico della tenosinovite stenosante (dito a scatto)	15
<i>L. Callegari, E. Spanò, A. Bini</i>	

EDITORS

Prof. **A. MIGLIORE**

Reumatologia, Ospedale S. Pietro,
Fatebenefratelli, Roma

Dott. **S. TORMENTA**

Radiologia, Ospedale S. Pietro,
Fatebenefratelli, Roma

EDITORIAL BOARD

A. AFELTRA

Immunologia e reumatologia, Roma

L. ALTOMONTE

Reumatologia, Roma

G. BAGNATO

Reumatologia, Messina

A. BELLELLI,

Radiologia, Roma

G. BIANCHI

Reumatologia, Genova

E. BIZZI

Reumatologia, Roma

G. BONI

Medicina dello Sport, Foligno (PG)

M. CALDERARO

Ortopedia, Roma

L. CALLEGARI

Radiologia, Varese

R. D'AMELIO

Immunologia e Reumatologia, Roma

G. D'AVOLA

Reumatologia, Catania

R. DE CHIARA

Riabilitazione, Catanzaro

L. DI MATTEO

Reumatologia, Pescara

F. DI STANI

Neurologia, Roma

G.F. FERRACCIOLI

Reumatologia, Roma

M. GRANATA

Reumatologia, Roma

E. GENOVESE

Radiologia, Varese

B. LAGANÀ

Immunologia e Reumatologia,
Roma

G. LEARDINI

Reumatologia, Venezia

C. LETIZIA

Fisiatria, Palermo

C. MAGGI

Ortopedia, Pavia

L.S. MARTIN

Reumatologia, Albano (RM)

C. MASCIOCCHI

Radiologia, L'Aquila

U. MASSAFRA

Reumatologia, Roma

M. MASSAROTTI

Reumatologia, Rozzano (MI)

G. MINISOLA

Reumatologia, Roma

A. SANFILIPPO

Ortopedia, Palermo

G. SERAFINI

Radiologia, Pietra Ligure

E. SILVESTRI

Radiologia, Genova

Direttore Responsabile

MARIELLA VERDUCI

Direttore Editoriale

GIANNI LOMBARDI

Progetto Grafico e Copertina

FABIO ZANGRANDO

Segretaria di Redazione

ROBERTA MENTO

Nota: la medicina è una scienza in continua evoluzione. La ricerca e l'esperienza clinica allargano continuamente gli orizzonti della nostra conoscenza. Questo libro fa riferimento in modo necessariamente succinto a dosaggi e modalità di somministrazione di farmaci, in stretto accordo con le conoscenze correnti al momento della produzione del libro. Nonostante ciò, a chi ne faccia uso è richiesto di controllare attentamente le schede tecniche che accompagnano i singoli farmaci per stabilire, sotto la propria responsabilità, gli schemi posologici e valutarne le controindicazioni. Tale confronto è particolarmente importante per farmaci usati raramente o da poco immessi sul mercato.

Pur garantendo la massima cura nell'aggiornamento e nella correzione delle bozze, l'autore e l'editore declinano ogni responsabilità per errori od omissioni nonché per l'esito di trattamenti.

Autorizz. Tribunale di Roma n. 336/2009 del 06/10/2009

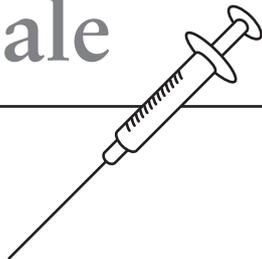
Finito di stampare Novembre 2009 Da: Litotipografia Gallia, Ponte Galeria - Roma (Italia) — ISSN 2037-1977

ANNALE ONUS

Verduci Editore

Via Gregorio VII, 186 - 00165 Rome (ITALY)
Tel. +39-06.393.75.224 (a.r.) Fax: +39-06.63.85.672
E-mail: Info@verduci.it - http://www.verduci.it

Editoriale



Questa rivista vuole rispondere a due esigenze del pubblico medico.

La prima è quella di tenere aggiornati tutti i professionisti che praticano le infiltrazioni intra-articolari sulla letteratura scientifica relativa all'argomento, con particolare attenzione alle nuove articolazioni oggetto di trattamento, alle tecniche di infiltrazione stessa ed ai diversi prodotti già in uso od oggetto di ricerca.

La seconda esigenza è quella di essere lo strumento di scambio dei membri dell'ANTIAGE nella loro diversa formazione ed attività multidisciplinare, sia per quanto riguarda le loro esperienze di terapia intra-articolare – con particolare attenzione all'anca che è stata il cemento della Associazione – e sia per altre esperienze di comune interesse, inerenti ad aree disciplinari trasversali, quali Osteoporosi, Artriti, Biologici, Farmacoeconomia, Imaging, ecc.

Conseguentemente, il "corpus" della rivista consisterà in due sezioni ed un'appendice.

La prima sezione conterrà la rassegna degli articoli pubblicati a livello internazionale sulle principali riviste riguardanti i trattamenti intra-articolari, sia per prodotti usati che per articolazioni infiltrate.

Nella seconda sezione saranno riportati i contributi che gli associati e gli amici dell'ANTIAGE vogliono inviare alla rivista.

L'appendice, invece, sarà dedicata alla pubblicazione dei lavori svolti da uno o più associati dell'ANTIAGE, inerenti temi differenti dalla terapia intra-articolare, ma riguardanti temi di comune interesse precedentemente menzionati, ad esempio l'osteoporosi, ecc.

Per questi motivi, la nostra rivista si rivolge in primo luogo a specialisti quali reumatologi, ortopedici, radiologici, fisiatristi, medici dello sport, terapisti del dolore. Allo stesso tempo, la rivista vorrebbe anche far aumentare la consapevolezza dell'efficacia e soprattutto della potenzialità della terapia intra-articolare, oltre che al mondo scientifico, anche a quello politico regolatorio, assicurativo, delle opinioni dei malati e delle aziende farmaceutiche.

Siamo certi che con l'aiuto degli eminenti colleghi che costituiscono il board scientifico, la nostra iniziativa possa raggiungere gli scopi prefissi, nell'interesse finale e primario che rimane la ricerca della salute dei nostri pazienti.

Buona lettura e buon lavoro!



Alberto Migliore, MD



Sandro Tormenta, MD

Alberto Migliore, MD
Sandro Tormenta, MD



SYNVISC ONE
HYLAN G-F 20



Una con la forza di tre

Una nuova opzione terapeutica per un efficace trattamento del dolore da osteoartrosi al ginocchio

Una singola iniezione intra-articolare da 6ml di Synvisc-One ha indotto:

- Una riduzione del dolore significativamente superiore al placebo.¹
- Un sollievo dal dolore per un periodo di 6 mesi.¹
- Una bassa incidenza di eventi avversi.¹

Diagnostica:
1. Chwastler X et al. Presented at Ann. Rheum. Dis. 2007; 66 (suppl. II): 181.

genzyme
Osteology

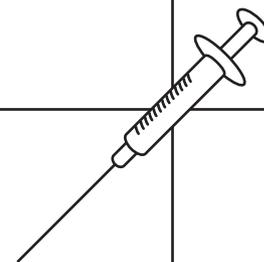
Via Scapigliata Est. 1/M - 41100 Modena
Tel. 059 349839 - Fax 059 2929754
www.genzyme.it

www.synvisc.it



Rassegna di articoli internazionali

A cura di: **E. BIZZI, A. MIGLIORE**



Curr Med Res Opin. 2008 May;24(5):1309-16. Epub 2008 Mar 27.

Intra-articular administration of hylan G-F 20 in patients with symptomatic hip osteoarthritis: tolerability and effectiveness in a large cohort study in clinical practice.

Migliore A, Tormenta S, Massafra U, Bizzi E, Iannesi F, Alimonti A, Granata M.

Questo è il più ampio studio di coorte post-marketing successivo all'indicazione per l'uso di Hylan GF-20 nella coxartrosi. I pazienti sono stati trattati con 2 mL di Hylan GF-20; il followup è avvenuto ogni tre mesi per un anno, con la possibilità di ripetere l'infiltrazione ad ogni visita, qualora giustificata dalla sintomatologia. Ad ogni visita di followup sono stati valutati l'indice di Lequesne, VAS, Physician and Patient Global Assessment e l'eventuale uso di FANS. Dei 647 pazienti afferenti al centro, 250 hanno completato i 12 mesi di followup ed hanno ricevuto un totale di 734 infiltrazioni. Una riduzione statisticamente significativa della VAS del dolore, dell'indice di Lequesne e dell'uso di FANS è stata riscontrata in tutte le visite di followup ($p < 0.05$). Non sono stati registrati eventi avversi sistemici, mentre si sono verificati 52 eventi avversi locali modesti e transitori. È stato inoltre identificato, nell'età < 75 anni, un indice predittivo di risposta al trattamento. Questo studio conferma la sicurezza, tollerabilità ed efficacia di Hylan GF-20 nel trattamento dell'osteoartrite dell'anca, nonché un beneficio economico giustificato dalla riduzione dell'uso di FANS e conseguentemente della gestione degli effetti indesiderati correlati.

Questo studio avvalora i dati ottenuti dai nostri precedenti studi sulla coxartrosi, confermando l'efficacia di cicli di 2-4 infiltrazioni annue in base alla sintomatologia clinica del paziente.

Arch Orthop Trauma Surg. 2008 Nov 15.

Safety, efficacy and predictive factors of efficacy of a single intra-articular injection of non-animal-stabilized-hyaluronic-acid in the hip joint: results of a standardized follow-up of patients treated for hip osteoarthritis in daily practice.

Conrozier T, Couris CM, Mathieu P, Merle-Vincent F, Piperno M, Coury F, Belin V, Tebib J, Vignon E.

Tale studio ha voluto valutare l'efficacia e la tollerabilità di un'unica infiltrazione intrarticolare di acido ialuronico ad altissimo peso molecolare di origine non animale (NASHA), eseguita sotto guida fluoroscopica, in 40 pazienti affetti da osteoartrite dell'anca. Nei 34 pazienti che hanno completato lo studio (media followup a 159 giorni), tutte le variabili cliniche sono migliorate significativamente. 22 pazienti (71%) hanno risposto ai criteri OMERACT-OARSI, 25 (75,8%) sono stati classificati PASS+ e 19 (61,3%) MCII+. Tra tutte le variabili, l'indice di Lequesne ($p=0.04$) ed il WOMAC ($p=0.04$) al basale, si sono rivelati predittivi dell'efficacia del trattamento. La viscosupplementazione con NASHA è considerata dagli autori facilmente realizzabile nella pratica clinica, sicura e ben tollerata.

Al contrario, nella nostra pratica clinica ed in quella di altri colleghi stranieri, l'uso di acido ialuronico NASHA nell'anca è risultato essere meno tollerato se confrontato con l'utilizzo degli altri acidi ialuronici.

Joint Bone Spine. 2008 Mar;75(2):182-8. Epub 2007 Dec 28.

Does joint effusion influence the clinical response to a single Hylan GF-20 injection for hip osteoarthritis?

Renneson-Rey B, Rat AC, Chary-Valckenaere I, Bettembourg-Brault I, Juge N, Dintinger H, Pourel J, Loeuille D.

Studio prospettico, in cui è stata valutata l'influenza del versamento articolare sulla risposta clinica ad una singola infiltrazione articolare con Hylan GF-20 in 55 pazienti con osteoartrite dell'anca. Sono stati esaminati il grado radiologico di Kellgren-Laurence, la presenza di versamento mediante ultrasonografia, VAS del dolore,

indice di Lequesne e WOMAC score al basale, 1, 3 e 6 mesi dal trattamento. Dei 55 pazienti, 24 (44%) presentavano, al basale, un versamento ed un indice di Lequesne significativamente più alto ($11,9 \pm 3,6$ vs $8,4 \pm 4,5$) ($p=0,003$). Gli autori concludono che la presenza di versamento articolare è associata ad un maggior dolore ed impegno funzionale ma non influenza la risposta clinica.

Nella nostra pratica clinica in caso di presenza di versamento, previa aspirazione, siamo soliti aggiungere dello steroide all'iniezione intra-articolare di acido ialuronico così come è comunemente in uso nel trattamento del ginocchio.

Clin Rehabil. 2008 Jun;22(6):503-12.

Effectiveness of corticosteroid injection in adhesive capsulitis.

Bal A, Eksioğlu E, Gulec B, Aydog E, Gurcay E, Cakci A.

Uno dei pochi studi sull'efficacia della terapia infiltrativa nella patologia della spalla. Studio prospettico nel quale è stato valutato se, in pazienti affetti da capsulite adesiva della spalla, il risultato ottenuto da un complesso programma riabilitativo potesse essere migliorato da una precedente infiltrazione articolare con corticosteroidi. 80 pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: il primo gruppo è stato trattato con un'infiltrazione di 1 mL, 40 mg di metilprednisolone, mentre il secondo con soluzione fisiologica (1 mL) seguite entrambe da un programma riabilitativo della durata di 12 settimane. Tra i due gruppi, il miglioramento del Shoulder Pain, del Disability index-score, della mobilità articolare e del University of California-Los Angeles score (UCLA) a due settimane, è risultato statisticamente significativo a favore del primo gruppo. Non sono state registrate invece, differenze statisticamente significative tra i due gruppi a 12 settimane.

Come noto dai trattamenti della gonartrosi, anche nella patologia della spalla sembra essere confermato l'effetto immediato ma limitato nel tempo della terapia infiltrativa corticosteroidica.

Joint Bone Spine. 2009 Mar;76(2):190-4. Epub 2008 Oct 25.

Intra-articular botulinum toxin A as an adjunctive therapy for refractory joint pain in patients with rheumatoid arthritis receiving biologics: A report of two cases

Jasvinder A Singh-Maren L Mahowald

Si riporta l'utilizzo intra-articolare della tossina botulinica A in due pazienti affetti da Artrite Reumatoide che presentavano rispettivamente una monoartrite persistente della caviglia e della prima MTF, nonostante terapia con anti-TNF. Entrambi i pazienti non hanno risposto all'iniezione intra-articolare di corticosteroidi. Dopo una singola iniezione, off-label, di tossina botulinica A nella caviglia destra (100 unità) e nella prima MTF sinistra (25 unità) si è assistito, in entrambi i pazienti, ad un significativo miglioramento (>40%) della sintomatologia algica e dell'impegno funzionale. Tale miglioramento si è mantenuto per 15-18 mesi (il follow up è ancora in corso). La tumefazione a carico della caviglia è regredita in 15 mesi mentre quella a carico della MTF in un mese. L'iniezione intra-articolare di tossina botulinica A potrebbe rivelarsi un'opzione terapeutica addizionale nei pazienti affetti da Artrite Reumatoide con monoartrite persistente. Uno studio randomizzato è in corso per confermare tali risultati.

L'utilizzo della tossina botulinica A potrebbe essere quindi un'innovativa opportunità terapeutica nel trattamento sintomatico della monoartrite persistente. Sarebbe interessante valutare gli effetti anche sulla progressione del danno radiologico e sulla infiammazione.

Arch Orthop Trauma Surg. 2008 Mar 26.

Prospective, multi-centre, randomised evaluation of the safety and efficacy of five dosing regimens of visco supplementation with hylan G-F 20 in patients with symptomatic tibio-femoral osteoarthritis: a pilot study.

Conrozier T, Jerosch J, Beks P, Kemper F, Euler-Ziegler L, Bailleul F, Chevalier X.

Il numero di iniezioni richieste nel trattamento dell'osteoartrite sintomatica del ginocchio può limitare la disponibilità del trattamento e la compliance del paziente. Studio pilota, prospettico, multicentrico, che valuta differenti schemi di trattamento con Hylan G-F 20. 100 pazienti sono stati randomizzati per ricevere differenti regimi terapeutici di hylan G-F 20 (1 x 6 mL, 1 x 4 mL, 2 x 4 mL ogni due settimane, 3 x 4 mL ogni settimana e 3 x 2 mL ogni settimana).

Dai risultati emerge che una singola iniezione intra-articolare di hylan G-F 20 da 6 mL potrebbe essere efficace e tollerata tanto quanto 3 iniezioni da 2 mL effettuate a distanza di una settimana l'una dall'altra. Tuttavia gli autori concludono che uno studio controllato in doppio-cieco è necessario per confermare questi dati.

Clin Exp Rheumatol. 2008 Jul-Aug;26(4):700-3.

Usage of intra-articular corticosteroid injections for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a survey of pediatric rheumatologists in the United States and Canada.

Beukelman T, Guevara JP, Albert DA, Sherry DD, Burnham JM.

Attraverso l'invio di un questionario presso centri di Reumatologia Pediatrica in Canada e negli USA, è stato valutato il corrente approccio terapeutico nei confronti di una monoartrite di ginocchio in pazienti con Artrite Idiopatica Giovanile (JIA). Si evince che il 99% degli specialisti si avvale di infiltrazioni articolari di corticosteroidi e che il 90% le esegue personalmente. Nonostante tale procedura sia universalmente raccomandata nel trattamento della JIA, ci sono anche specialisti che non effettuano questo tipo di trattamento perchè doloroso per il paziente, per l'inadeguato supporto infermieristico e soprattutto per il loro scarso background professionale.

Grazie alla guida ecografica le infiltrazioni possono essere eseguite con precisione ed efficacia in tutte le articolazioni, per tale motivo è auspicabile che i centri reumatologici forniscano l'opportunità di tali trattamenti a questi pazienti in cui la terapia locale è di grande rilevanza.

Scand J Rheumatol. 2008 Sep-Oct;37(5):395-397.

Can sonography be used to predict the response to intra-articular corticosteroid injection in primary osteoarthritis of the knee?

Pendleton A, Millar A, O'Kane D, Wright GD, Taggart AJ.

86 pazienti con osteoartrite del ginocchio sono stati sottoposti a valutazione clinica e ad un esame ecografico al fine di valutare l'eventuale presenza di sinovite. Clinicamente è stata riscontrata la presenza di sinovite in 40 pz (46%) e di cisti poplitea in 16 (19%), mentre, attraverso l'ultrasonografia, tali quadri sono stati riscontrati in 53 (62%) e 31 pz (36%) rispettivamente. L'ecografia ha inoltre evidenziato in 5 pz (6%) un aumento del segnale Power Doppler nel tessuto sinoviale, in 10 (12%) un versamento a livello della borsa anserina ed in 4 (4,6%) una tendinopatia rotulea. L'esame ecografico ha dimostrato una sensibilità del 50% e una specificità del 67% nella dimostrazione di un versamento articolare, e del 74% e 42% rispettivamente, nei confronti dell'ipertrofia sinoviale. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un'iniezione intra-articolare di Metilprednisolone 40 mg. Paragonato al basale il 67% ed il 53% ha mostrato una riduzione del dolore del 20% ad una settimana ed a 6 settimane rispettivamente. Una riduzione del dolore notturno dell'89% è stata riscontrata nei soggetti che non presentavano al basale una tendinopatia patellare ($p<0,01$), facendo ritenere la presenza di tale quadro un indice predittivo negativo di risposta al trattamento.

Tale studio conferma che l'ultrasonografia è più sensibile, rispetto alla valutazione clinica, nel determinare la presenza di infiammazione a carico delle strutture articolari e periarticolari.

Clin Exp Rheumatol. 2008 Sep-Oct;26(5):910-913.

Intra-articular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: a retrospective cohort study.

Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Aguirre JJ, Andia I.

Studio osservazionale retrospettivo circa l'efficacia di iniezioni intra-articolari di preparazioni autologhe (PRGF) ricche di fattori di crescita (TGF- β 1, PDGF-AB, VEGF-A, HGF ed IGF-1) nel trattamento della gonartrosi. Sessanta soggetti sono stati suddivisi in due gruppi; il primo è stato sottoposto a 3 infiltrazioni effettuate a distanza di una settimana, di preparato autologo ricco di fattori di crescita, il secondo ad infiltrazioni di acido ialuronico ad alto peso molecolare (2.400 KD, 20 mg/ml), Arthrum H 2% (LCA, Chartres-Francia). Entrambi sono stati valutati mediante questionario WOMAC al basale ed a 5 settimane dal trattamento. La riduzione dello score del dolore a 5 settimane ha raggiunto il 33,4% nel primo gruppo ed il 10% nel secondo ($p=0.004$); inoltre, la riduzione dell'impegno funzionale e delle valutazioni WOMAC complessivamente, sono state maggiori nel primo gruppo ($p=0.043$ e $p=0.010$).

In successivi studi sarebbe opportuno valutare la durata dell'effetto terapeutico del PRGF rispetto all'acido ialuronico, è noto che l'effetto di quest'ultimo è più tardivo ma assai più prolungato nel tempo e a maggior ragione per prodotti ad alto peso molecolare come Arthrum; invece lo studio riportato ha un followup troppo breve (5 settimane) per poter evidenziare un più duraturo e superiore effetto rispetto ad Arthrum.

Foot Ankle Surg 2008; 14: 145-152.

A prospective multi-centre, open study of the safety and efficacy of hylan G-F 20 (Synvisc) in patients with symptomatic ankle (talo-crural) osteoarthritis

Witteveen AG, Giannini S, Guido G, Jerosch J, Lohrer H, Vannini F, Donati L, Schulz A, Scholl J, Sierevelt IN, van Dijk CN.

In questo studio prospettico, multicentrico è stata valutata la sicurezza e l'efficacia dell'uso di Hylan GF-20 (1 mL x 2 mL) in 55 soggetti affetti da OA della caviglia di II grado secondo van Diik et al., con un followup di 6 mesi. I pazienti sono stati sottoposti ad una infiltrazione articolare con Hylan GF-20, con la possibilità di ripetere la procedura a distanza di 1-3 mesi dalla prima, qualora lo score del dolore fosse rimasto invariato rispetto al baseline. 55 pazienti hanno ricevuto un'unica infiltrazione, mentre 24 sono stati sottoposti alla seconda. Come endpoint primario è stata valutata la variazione del dolore a 3 mesi, mediante scala VAS, rispetto al baseline. La media del Pain VAS Score è diminuita da 68.0 mm (baseline) a 33.8 mm (3 mesi), e si è mantenuta tale fino a 6 mesi (34.2 mm, $p < 0.001$).

Durante lo studio, non si sono verificati eventi avversi severi relativi al trattamento. Gli autori concludono che Hylan GF-20 sembra essere ben tollerato ed efficace fino a sei mesi, nel trattamento dell'OA sintomatica della caviglia.

Foot Ankle Int 2008; 29(7): 657-663.

Safety and efficacy of intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan) in a randomized, double-blind study for osteoarthritis of the ankle.

Cohen MM, Altman RD, Hollstrom R, Hollstrom C, Sun C, Gipson B.

Studio randomizzato, in doppio-cieco, in cui è stata valutata la sicurezza e l'efficacia della terapia intra-articolare con Sodio ialuronato (Hyalgan), effettuata sotto guida fluoroscopica, nel trattamento del dolore associato ad OA della caviglia. 30 pazienti sono stati randomizzati in due gruppi per ricevere rispettivamente 5 infiltrazioni settimanali di Sodio ialuronato 2 mL (HYL) e soluzione salina 2 mL (controlli). L'endpoint primario è stato la valutazione del dolore al movimento e sottocarico a 3 mesi dall'ultima infiltrazione, attraverso l'utilizzo dell'Ankle Osteoarthritis Score (AOS). Valutazioni accessorie sono state eseguite mediante WOMAC index, patient global assessment, SF-12. L'80% del gruppo HYL ed il 73% del gruppo di controllo ha completato lo studio. A 3 mesi, il primo gruppo ha mostrato un miglioramento significativo rispetto al baseline nel AOS Total Score se confrontato con il gruppo di controllo (HYL: -17.4 ± 5.0 mm; Control: -5.1 ± 4.0 mm; $p = 0.0407$). L'incidenza di eventi avversi è stata modesta, senza differenze significative tra i due gruppi.

J Foot Ankle Surg 2008; 47(2): 138-144.

Intra-articular Corticosteroid Injections in the Foot and Ankle: A Prospective 1-year Follow-up investigation

Ward ST, Williams PL, Purkayastha S.

L'obiettivo di questo studio è quello di valutare l'efficacia a lungo termine dell'utilizzo di corticosteroidi intra-articolari nel trattamento di patologie come l'OA e l'Artrite Reumatoide, con particolare riferimento alle articolazioni del piede e della caviglia. Sono stati reclutati 18 pazienti che tra il 2005 e il 2006 sono stati sottoposti ad infiltrazione intra-articolare di metilprednisolone a livello della caviglia o delle articolazioni del piede. L'outcome primario è stato quello di misurare la foot-related quality of life mediante il Foot and Ankle Outcome Score (FAOS). Tale questionario è stato sottoposto al paziente prima di ogni procedura infiltrativa ed a 2, 4 settimane, 2, 4, 6, 9 mesi e ad un anno dalla prima infiltrazione. È stato rilevato un miglioramento dello score statisticamente significativo, se paragonato al baseline, ad ogni visita di follow-up, con un picco a 4 settimane, mantenuto fino a sei mesi dalla procedura.

In questo studio l'intensità della risposta a 2 mesi sembra essere un indice predittivo del mantenimento della risposta clinica ad un anno.

Chir Organi Mov 2008; 92(3): 155-160.

Viscosupplementation for grade II osteoarthritis of the ankle: a prospective study at 18 months' follow-up.

Luciani D, Cadossi M, Tesei F, Chiarello E, Giannini S.

Studio prospettico, in cui è stata valutata la risposta, in termini di dolore e disabilità, in 21 pazienti affetti da osteoartrosi della caviglia di grado II, trattati con un ciclo di tre infiltrazione articolari di Hylan GF-20 2 mL, ef-

fettuate settimanalmente. L'endpoint primario è stato quello di valutare l'Ankle Osteoarthritis Score (AOS) al baseline, 6, 12 e 18 mesi. Per quanto riguarda il dolore (AOS-A), un miglioramento statisticamente significativo è stato dimostrato a 12 e 18 mesi, rispetto al baseline ($p < 0.05$); riguardo la disabilità (AOS-B), è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo a 6 mesi ($p = 0.0001$), e si è mantenuto fino a 12-18 mesi ($p < 0.0005$).

Gli autori concludono che la terapia infiltrativa nell'OA di caviglia con Hylan GF-20 sembra essere ben tollerata ed efficace anche a lungo termine.

J Foot Ankle Surg 2008; 47(5): 377-384.

The Role of Viscosupplementation in the Ankle Using Hylan GF-20.

Brian Carpenter, DPM, FACFAS, and Travis Motley, DPM, MS, FACFAS.

Trial clinico, in cui 26 pazienti affetti da artrosi della caviglia, sono stati suddivisi in due gruppi: il primo gruppo (12) è stato sottoposto ad intervento chirurgico in artroscopia (AAA), mentre il secondo (14) è stato sottoposto, in seguito alla procedura chirurgica, ad un ciclo di infiltrazioni articolari con Hylan GF-20 nelle 3 settimane seguenti l'intervento (AA+H).

L'endpoint primario è stato quello di valutare le possibili differenze in termini di riduzione del dolore nei due gruppi terapeutici. Gli autori hanno riscontrato una riduzione del dolore in seguito all'intervento chirurgico statisticamente significativa in entrambi i gruppi ($p = 0.002$ e $p = 0.0009$ in AAA e AA+H rispettivamente), ma con maggiore significatività nel gruppo in cui è stato effettuato il trattamento infiltrativo ($p = 0.0014$).

Questi risultati preliminari suggeriscono che il trattamento di viscosupplementazione combinato a quello chirurgico potrebbe essere più efficace se paragonato alla sola chirurgia, fornendo inoltre ulteriori dati a favore della terapia infiltrativa nel trattamento dell'artrosi di caviglia.

Clin Experiment Rheumatol 2008; 26:288-294.

Intra-articular hyaluronic acid compared to exercise therapy in osteoarthritis of the ankle.

A prospective randomized trial with long-term follow-up.

V. Karatosun V, Unver B, Ozden A, Ozay Z, Gunal I.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare le possibili differenze riguardanti il miglioramento dei parametri funzionali in soggetti affetti da artrosi di caviglia, trattati con un ciclo infiltrativo di acido ialuronico e con un complesso programma riabilitativo. In questo studio prospettico, 30 pazienti (43 caviglie), affetti da artrosi di caviglia di grado III secondo Kellgren Laurence, sono stati randomizzati in due gruppi: il primo (15 pazienti) ha ricevuto tre iniezioni intra-articolari di sodio ialuronato (Adant®) con cadenza settimanale, mentre il secondo (15 pazienti) è stato sottoposto ad un programma riabilitativo della durata di sei settimane. La totalità dei pazienti è stata valutata attraverso l'AOFAS (American Orthopaedic Foot and Ankle Society) Ankle-Hind foot Score, con un follow-up di 12 mesi. Al termine dello studio i pazienti di entrambi i gruppi hanno dimostrato un miglioramento statisticamente significativo ($p < 0.01$) dell'AOFAS Score se paragonato al baseline, passando da 61.6 ± 16.8 a 90.1 ± 9.7 nel primo gruppo e da 72.1 ± 16.6 a 87.5 ± 17.5 nel secondo. Non sono state dimostrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi. Questo studio prospettico randomizzato, secondo gli autori, evidenzia che sia l'approccio infiltrativo con acido ialuronico che quello riabilitativo determinano un miglioramento funzionale nei pazienti affetti da artrosi di caviglia. Va comunque considerata la durata del ciclo terapeutico che, nella terapia infiltrativa è di sole tre settimane, mentre in quella riabilitativa di 6, con un rischio maggiore di ridotta compliance del paziente nel secondo caso. Studi più ampi e con un periodo di follow-up più lungo saranno comunque necessari per arrivare a conclusioni certe.

Sarebbe opportuno valutare se l'associazione di terapia infiltrativa e riabilitazione sia più efficace, in quanto sinergico, rispetto alla sola riabilitazione o alla sola terapia infiltrativa; questo tra l'altro è l'obiettivo di uno studio in corso da parte di un gruppo dell'ANTIAGE.

ORENCIA®: in prima linea
dopo risposta insufficiente o intolleranza
ad anti-TNF nell'artrite reumatoide⁽¹⁾

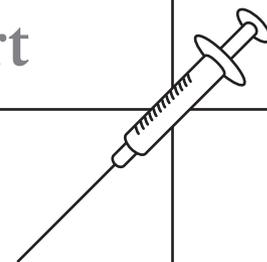
ORENCIA: il biologico di nuova generazione

Il primo modulatore selettivo
della co-stimolazione delle cellule T⁽¹⁾



 ORENCIA™
(abatacept)
See what's possible™

L'iniezione intra-articolare ecoguidata dell'acido ialuronico: esperienza di un Ambulatorio di Medicina dello Sport



G. BONI¹, E. BIZZI², S. PROIETTI SPACCAPANICO³

¹Specialista in Medicina dello Sport, delegato Regionale FMSI, Umbria

²Specialista in Immunologia Clinica, UOS Reumatologia Osp. S. Pietro FBF, Roma

³Massaggiatore sportivo, membro AIMS

La Medicina dello Sport ha come scopo la tutela della salute e tra l'altro la prevenzione di malattie cronico-degenerative come le patologie cardiorespiratorie, tumorali e le degenerazioni osteocartilaginee.

L'infiltrazione di acido ialuronico intra-articolare (AI) pertanto trova una larga e utilissima applicazione in medicina dello sport, sia per l'atleta di alto livello agonistico che sottopone i vari distretti articolari correlati con il gesto atletico a notevole sollecitazione meccanica, che per il soggetto che pratica attività fisica a livello amatoriale. Contrariamente a quanto normalmente accade negli ambulatori di Reumatologia, in cui la maggior parte dei pazienti affetti da patologie osteocartilaginee ricevono iniezioni intra-articolari di acidi ialuronici al fine di alleviare la sintomatologia algica e rallentare l'ulteriore progressione di malattia, negli ambulatori di Medicina dello Sport l'utilizzo di tale presidio terapeutico è mirato al recupero funzionale articolare in soggetti che praticano sport agonistico o amatoriale, al fine di recuperare prestazioni elevate dell'apparato muscolo-scheletrico.

Nell'ambito delle patologie di natura osteoarticolare, nel nostro ambulatorio di Medicina dello Sport dedicato all'infiltrazione intra-articolare di acido ialuronico si sono rivolti ultimamente 9 atleti praticanti diversi sport, tutti a livello agonistico, con problemi di dolore e/o fastidio a livello articolare correlato ad usura osteo cartilaginea diagnosticata tramite accurata visita clinica e successivamente con l'ausilio diagnostico di RX, ecografia e Risonanza Magnetica Nucleare.

TAB. 1.

Elenco pazienti sottoposti ad infiltrazione ecoguidata con acido ialuronico, categorizzati per genere, età, sport praticato, articolazione sottoposta ad infiltrazione, numero di sedute e prodotto utilizzato.

Atleta	Sport praticato	Articolazione	Farmaco
M 50 aa	Maratona	spalla destra	1 hyalgan prima seduta 1 hyalgan seconda seduta
F 36 aa	Karate	caviglia dx	1 hyalgan prima seduta 1 hyalgan seconda seduta
M 44 aa	Squash	anca dx	2 hyalubrix unica infiltrazione
M 39 aa	Triathlon	ginocchio sx	2 hyalubrix prima seduta 2 hyalubrix seconda seduta 2 hyalubrix terza seduta
M 44 aa	Tennis	spalla dx	1 hyalgan prima seduta 1 hyalgan seconda seduta
M 40 aa	Velocità (400mt pista)	ginocchio sn	2 hyalubrix prima seduta 2 hyalubrix seconda seduta
M 25 aa	Calcio	ginocchio dx	2 hyalubrix prima seduta 2 hyalubrix seconda seduta
M 48 aa	Podismo e ciclismo	ginocchio dx	2 hyalubrix prima seduta 2 hyalubrix seconda seduta
M 51 aa	Maratona	caviglia dx	1 hyalgan con triamcinolone 20mg

L'età media dei pazienti è risultata di 41,8 aa (atleta più giovane di 25 aa e più anziano di 51 aa) (Tab. 1). Ogni atleta è stato da noi rivalutato dal punto di vista ecografico e l'infiltrazione di AI è stata sempre effettuata sotto guida ecografica [1-6].

Molti dei pazienti hanno intrapreso sempre presso il nostro ambulatorio di Medicina dello Sport dei cicli di trattamento fisioterapico, solo di tipo manuale, volto a recuperare il corretto gesto atletico, la corretta postura sia ditrettuale che globale e il giusto trofismo muscolare.

Suddividendo gli atleti per disciplina sportiva praticata, descriviamo:

Atletica leggera, corsa di fondo: 2 atleti di 50 e 51 aa, con problema di spalla dolorosa [7] (Fig. 1) il primo e di dolore alla caviglia il secondo [8]. Entrambi infiltrati in prossimità di una impegnativa competizione (gara a tappe nel deserto del Sahara), sono riusciti ad effettuare la gare senza alcun tipo di fastidio.

Da notare come l'infiltrazione intra-articolare della caviglia effettuata di sabato sera ha permesso all'atleta di allenarsi già la domenica mattina e di partecipare alla maratona del deserto quattro giorni dopo senza riferire alcun tipo di disturbo lamentato invece prima dell'infiltrazione.

Triathlon: un atleta di 40 aa praticante corsa di fondo, ciclismo e nuoto per sette giorni a settimana con dolore al ginocchio sinistro [3,4]. Dopo la seconda infiltrazione intra-articolare il fastidio si è attenuato per scomparire del tutto dopo la terza.

Ciclismo: un atleta di 48 aa con patologia artrosico-degenerativa e danno osteocartilagineo marcato e dolore recidivante al ginocchio di destra [3,4] (Fig. 2) ancora presente dopo due interventi chirurgici in artroscopia. L'infiltrazione di acido ialuronico ha evidenziato un netto miglioramento della sintomatologia che ha permesso la ripresa continuativa non solo della pratica del ciclismo ma anche della corsa di fondo.

Squash: un atleta di 45 aa con artrosi dell'anca e dolore accentuato dalla pratica sportiva. Il soggetto aveva già ricevuto due infiltrazioni di AI intrarticolare dell'anca in precedenza, presso l'ambulatorio di Reumatologia del Fatebenefratelli di Roma diretto dal prof. Migliore [5,6]. Le infiltrazioni hanno cadenza annuale, ed intorno al dodicesimo mese dopo l'infiltrazione il paziente riporta costantemente una lenta e progressiva ripresa della sintomatologia. A conferma dei dati ottenuti dal Prof. Migliore, l'esecuzione dell'infiltrazione ecoguidata di acido ialuronico effettuata presso il nostro centro ha generato risultati estremamente positivi sia sul dolore che sulla funzionalità articolare, con completa ripresa dell'attività sportiva. La sintomatologia, infatti, è nettamente migliorata fino a scomparire del tutto.

Tennis: un atleta di 45 aa con spalla dolorosa [7]. Il fastidio si è molto attenuato dopo la seconda infiltrazione di acido ialuronico permettendo al paziente di riprendere l'attività fisica gradualmente.

Atletica leggera - velocità: un atleta di 38 aa con dolore al ginocchio di sinistra [3,4]. L'atleta reduce da un impegno di elevata intensità fisica svolto nell'ultimo periodo per la partecipazione ai Campionati Europei Master di atletica leggera ad Ancona nel



Fig. 1. Infiltrazione ecoguidata di spalla de-



Fig. 2. Infiltrazione ecoguidata ginocchio destro.



Fig. 3. Infiltrazione ecoguidata caviglia destra.

(Fig. 3) la sintomatologia è quasi del tutto svanita. L'atleta ha ripreso gli allenamenti.

me di Marzo 2009, ha accusato fastidio e dolore al ginocchio di sinistra prevalentemente in sede sottorotulea ed all'emirima del ginocchio di sinistra, versante mediale. La seconda infiltrazione di AI ha attenuato quasi del tutto la sintomatologia, permettendo all'atleta di riprendere gli allenamenti.

Calcio: atleta di 25 aa, portatore di osteocondrosi al ginocchio di destra [3,4]. Miglioramento notevole della sintomatologia dopo le due infiltrazioni. Non ha ripreso ancora gli allenamenti specifici del calcio mentre ha ricominciato il potenziamento muscolare.

Karate: atleta di 36 aa, praticante Karate, con fastidio da due anni alla caviglia destra in corrispondenza del domo astragalico. Dopo la prima infiltrazione di AI [8]

L'insieme dei risultati ottenuti presso il nostro Ambulatorio di Medicina dello Sport è fortemente incoraggiante per quanto riguarda l'utilizzo dell'AI intra-articolare negli sportivi. I risultati ottenuti, infatti, non si sono limitati alla risoluzione di quadri algici [1,2], ma hanno anche evidenziato come tali presidi terapeutici siano stati in grado di restituire la funzione lesa in pazienti sottoposti abitualmente a sollecitazioni meccaniche importanti [5,6]. Resta chiaramente da stabilire quale possa essere il ruolo dell'acido ialuronico nella prevenzione di patologie degenerative in pazienti, come gli atleti agonisti, che sottopongono vari distretti articolari a sollecitazioni particolarmente violente. Tali evidenze saranno disponibili quando l'utilizzo di acidi ialuronici a livello intra-articolare negli sportivi si saranno diffuse su larga scala e quando sarà possibile, nei diversi sport e nei diversi atleti, trarre conclusioni grazie a lunghi followup.

Ci preme inoltre sottolineare come l'utilizzo della guida ecografica sia stato fondamentale non solo per la corretta esecuzione dell'iniezione intra-articolare ma anche per la diagnosi accurata ed il monitoraggio dell'articolazione in esame [6]. La possibilità di poter osservare eventuali versamenti, borsiti, sinoviti ed altre affezioni osteoarticolari ci ha consentito di modificare l'inquadramento diagnostico e la conseguente terapia.

Bibliografia

1. American College of Rheumatology Subcommittee on osteoarthritis guidelines. Recommendation for the medical management of osteoarthritis of hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1905-15.
2. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, Bierma-Zeinstra, S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARS evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16(2):137-162.
3. Adams ME, Atkinson MH, Lussier AJ, Schulz JJ, Siminovitich KA, Wade JP, Zimmer M. The role of viscosupplementation with Hylan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicenter trial comparing Hylan G-F 20 alone, Hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. *Osteoarthritis Cartilage* 1995;3:213-226.
4. Altman RD, Moskowitz R. Intra-articular Sodium Hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomised clinical trial. *J Rheumatol* 1998;25(11):2203-2212.
5. Migliore A, Martin LS, Alimonti A, Valente C, Tormenta S. Efficacy and safety of viscosupplementation by ultrasound-guided intra-articular injection in osteoarthritis of the hip. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11(4):305-306.
6. Migliore A, Tormenta S, Iannesi F, Mascheroni E, Barbati E, Capuano A, Diaco M, Massafra U, Padalino C, Vacca F, Alimonti A, Martin LS, Granata M. Correlation between radiologic and ultrasonographic patterns and clinical manifestations in symptomatic hip osteoarthritis. *Reumatismo* 2007;59(1):57-65. Italian.

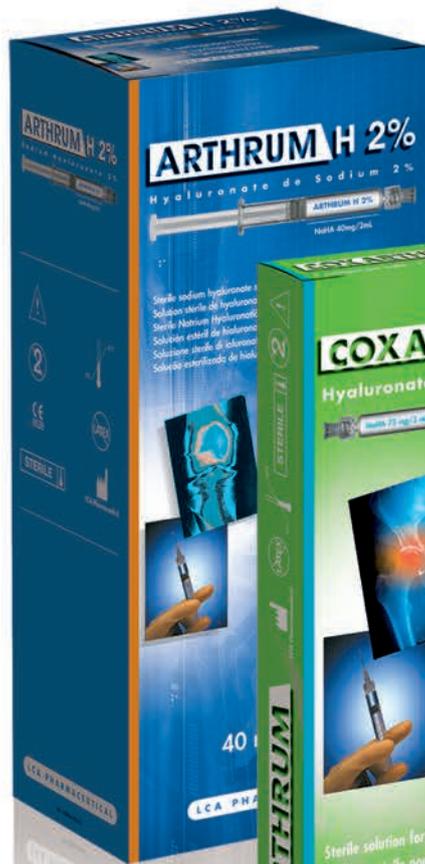
7. Leardini G, Perbellini A, Franceschini M, Mattara L. Intra-articular injections of hyaluronic acid in the treatment of painful shoulder. *Clin Ther* 1988;10(5):521-526.
8. Shu-Fen Sun, Yi-Jiun Chou, Chien-Wei Hsu, Wen-Ling Chen. Hyaluronic acid as a treatment for ankle osteoarthritis. *Curr Rev Musculoskelet Med*. Online Pub March 2009.

ARTHRUM 2%

COXARTHRUM 2,5%

RHIZARTHRUM 2%

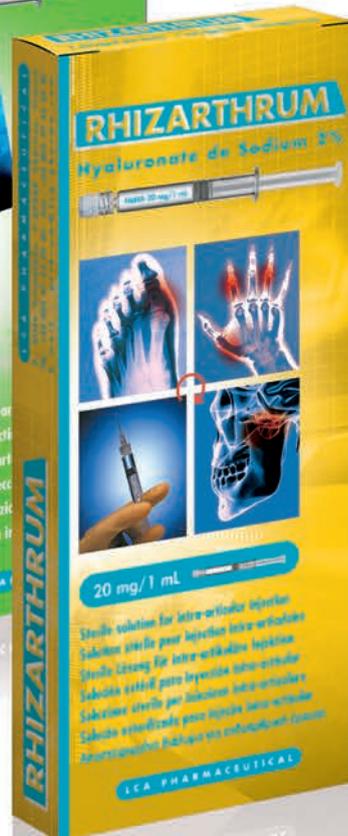
GONARTROSI



COXARTROSI



RIZOARTROSI



NUOVO
AD ALTO PESO MOLECOLARE
NON RETICOLATO
2 800 000 DALTONS



Confezione da 3 siringhe



Confezione da 1 siringa



Confezione da 1 siringa

LCA PHARMACEUTICAL

9, allée Prométhée - F - 28000 Chartres - Francia - Tel : +33 2 37 33 39 37 - Fax : +33 2 37 33 39 39

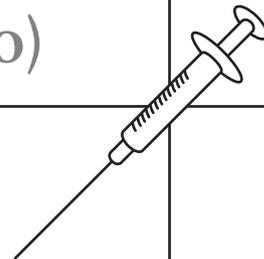
Email : lca@lca-pharma.com - Web : www.lca-pharma.com

Trattamento infiltrativo ecoguidato combinato con steroidi e acido ialuronico della tenosinovite stenosante (dito a scatto)

L. CALLEGARI¹, E. SPANÒ¹, A. BINI²

¹Radiologia Ospedale di Circolo, Fondazione Macchi, Varese

²Dipartimento di Scienze Ortopediche e Traumatologiche "M. Boni", Università degli Studi dell'Insubria, Ospedale di Circolo, Fondazione Macchi, Varese



INTRODUZIONE

Il cosiddetto "dito a scatto" è la manifestazione clinica della tenosinovite stenosante che colpisce il tendine flessore lungo del pollice o i tendini flessori delle dita con caratteristico scatto tendineo alla flessione-estensione del dito affetto fino al blocco delle articolazioni metacarpo-falangee e talvolta delle interfalangee prossimali [1]. La tenosinovite stenosante è una delle eventualità più frequenti della patologia dell'arto superiore; l'incidenza riportata è di circa 28 casi su 100.000 abitanti all'anno [2]. Il deficit origina a livello della prima puleggia anulare (A1) della guaina dei tendini flessori risultante da una discrepanza tra la dimensione dei tendini flessori e la dimensione della guaina tendinea.

Solitamente si verifica a seguito della formazione di un nodulo del flessore lungo del pollice o del flessore superficiale delle dita che entra in conflitto con la puleggia A1. Nella maggior parte dei casi è una condizione idiopatica, a volte associata a patologie quali la sindrome del tunnel carpale, la malattia di Dupuytren e l'artrite reumatoide; è più frequente in pazienti con comorbidità quali il diabete mellito, l'ipercolesterolemia, l'ipotensione o l'ipertensione [2,3].

In alcuni pazienti l'alta pressione che si verifica a livello della puleggia A1 durante la massima flessione del dito causa dei cambiamenti nella puleggia stessa con ipertrofia e metaplasia fibro-cartilaginea. L'ispessimento della guaina tendinea a livello della puleggia (lo spessore può triplicare) ha come risultato un tunnel osteo-fibroso troppo ristretto per lo scorrimento tendineo. Si pensa che lo sfregamento cronico e ripetitivo dei tendini nel contesto di questo canale ristretto possa causare l'insorgenza del nodulo tendineo nel momento in cui le fibre che lo costituiscono perdono il loro normale allineamento "aggrovigliandosi" distalmente alla puleggia (Fig. 1).

In letteratura vi è ampio interesse per la risoluzione di questo tipo di patologia in quanto molto frequente e spesso invalidante interferendo con la normale attività lavorativa e sportiva dell'individuo. I trattamenti classici finora descritti prevedono l'utilizzo sia di metodiche conservative, che vanno dall'immobilizzazione con splint alla somministrazione di farmaci antiinfiammatori sia locali che per via orale [8], fino all'infiltrazione di corticosteroidi [2-7] e metodiche chirurgiche che prevedono la resezione della puleggia A1 con tecniche a cielo aperto o per via percutanea [9-14].

In base al quadro clinico sono state proposte delle classificazioni in gradi, in particolare quella maggiormente utilizzata è quella messa a punto da Quinell [15] e successivamente modificata da Green [16] che prevede un grado I, definito come pre-scatto, in cui si ha la presenza di dolore e storia di blocco articolare non dimostrato all'esame obiettivo; un grado II, definito come grado dello scatto attivo, con dimostrazione di un blocco correggibile attivamente; un grado III, definito come grado dello scatto passivo, con dimostrazione di un blocco correggibile passivamente (III a) o impossibilità alla flessione attiva (III b) ed infine un grado IV, grado della contrattura, con presenza di un blocco in flessione non correggibile.

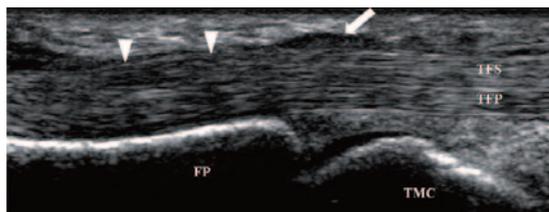


Fig. 1. Ecografia diagnostica: scansione longitudinale sui tendini flessori del IV dito effettuata con sonda lineare ad alta frequenza (17 Mhz) all'altezza dell'articolazione MCF. È ben visibile la puleggia A1 (*freccia bianca piena*) ispessita ed ipoecogena e l'ispessimento nodulare del tendine flessore superficiale (*punte di freccia*) subito distalmente alla puleggia stessa. (FP: falange prossimale; TMC: testa metacarpale; TFS: tendine flessore superficiale; TFP: tendine flessore profondo).

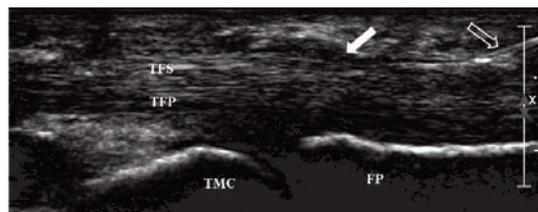


Fig. 2. Fase della puntura: scansione longitudinale sui tendini flessori del IV dito effettuata con sonda lineare ad alta frequenza (17 Mhz) all'altezza dell'articolazione MCF. È ben visibile l'ago 25 G (*freccia bianca vuota*) la cui punta raggiunge la guaina tendinea subito distalmente alla puleggia A1 (*freccia bianca piena*). (FP: falange prossimale; TMC: testa metacarpale; TFS: tendine flessore superficiale; TFP: tendine flessore profondo).

LA NUOVA PROCEDURA TERAPEUTICA

A partire da gennaio 2006, il nostro gruppo di studio ha messo a punto un protocollo terapeutico innovativo che prevede l'infiltrazione della guaina tendinea con steroidi ed acido ialuronico.

Nel dettaglio la procedura prevede l'infiltrazione, sotto guida ecografica (utilizzando una sonda lineare ad alta frequenza) mediante ago 25 G (Fig. 2), della guaina dei tendini flessori, distalmente alla puleggia A1, con lidocaina e corticosteroide in forma deposito (Fig. 3).

A circa 10-15 giorni di distanza si esegue una seconda infiltrazione con analogo tecnica di 1-2 cc di acido ialuronico a medio-basso peso molecolare (Fig. 4). Le procedure richiedono il rispetto di una rigorosa asepsi.

Deve essere sottolineato che l'infiltrazione di acido ialuronico nella guaina tendinea va considerata una procedura "off label" per la quale è sempre necessario ottenere un consenso informato da parte del paziente.

RISULTATI

I risultati ottenuti sono stati estremamente importanti; in particolare significativamente migliori rispetto all'utilizzo dei soli steroidi.

Nei circa 3 anni di esperienza sono stati trattati oltre 200 pazienti, non si sono riscontrate complicanze locali o sistemiche maggiori durante o dopo il trattamento infiltrativo, in un'esigua percentuale di casi i pazienti hanno lamentato una modesta dolenzia per un periodo compreso tra 24-36 ore ed una normale attività quotidiana è stata ripresa dopo un periodo medio di 2-3 giorni dalla procedura.

Valutazioni statistiche preliminari sono state effettuate su pazienti con tenosinovite stenosante idiopatica e con follow-up a 6 mesi.

Nel gruppo descritto, il 73,3% dei pazienti ha avuto una risoluzione completa della sintomatologia, il 20% , pur presentando una recidiva a 6 mesi, ha ridotto di 2 gradi la gravità della patologia e solo nel 6.7% dei casi non si è avuto alcun beneficio.

L'esperienza più recente ha dimostrato comunque che anche i pazienti inizialmente non responsivi, solitamente tutti con grado III o IV, nella grande maggioranza dei casi mostra una parziale o completa risoluzione della sintomatologia con la ripetizione della procedura.

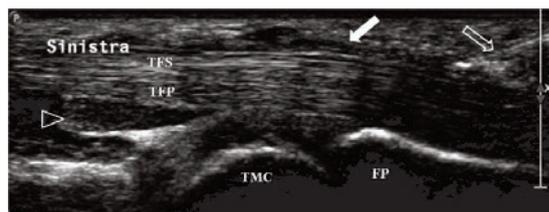


Fig. 3. Fase dell'iniezione di steroide: scansione longitudinale sui tendini flessori del IV dito effettuata con sonda lineare ad alta frequenza (17 Mhz) all'altezza dell'articolazione MCF. È ben visibile l'ago 25 G (*freccia bianca vuota*) la cui punta raggiunge la guaina tendinea subito distalmente alla puleggia A1 (*freccia bianca piena*) ed il farmaco che si dispone a livello del recesso prossimale della guaina (*punta di freccia vuota*). (FP: falange prossimale; TMC: testa metacarpale; TFS: tendine flessore superficiale; TFP: tendine flessore profondo).

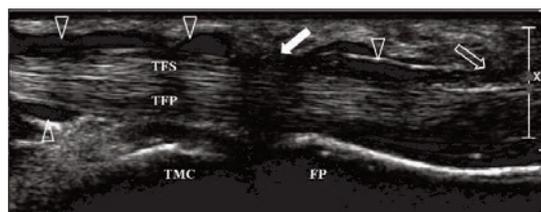


Fig. 4. Fase dell'iniezione di Ac. ialuronico: scansione longitudinale sui tendini flessori del III dito effettuata con sonda lineare ad alta frequenza (17 Mhz) all'altezza dell'articolazione MCF. Dopo 15 gg con tecnica analoga si inietta l'ac. ialuronico a medio-basso PM, che si distribuisce nello spazio sinoviale (*punte di freccia vuote*) ottenendo lo scollamento delle pareti della guaina. (FP: falange prossimale; TMC: testa metacarpale; TFS: tendine flessore superficiale; TFP: tendine flessore profondo; ago 25 G: *freccia bianca vuota*; puleggia A1: *freccia bianca piena*).

DISCUSSIONE

L'infiltrazione di steroidi nella guaina dei tendini flessori come trattamento conservativo è stata proposta quale metodica terapeutica già negli anni '50 [17], i risultati ottenuti da vari autori sono diversi con un'efficacia riportata compresa tra il 38% ed il 93% ed attualmente trova anche consenso come primo step nel trattamento delle tenosinoviti stenosanti [2,4,18-20].

Sono molto spesso consigliate punture ripetute e vengono descritte complicanze legate alla procedura.

Risulta intuitivo che risultati così contrastanti possano dipendere da molteplici fattori; uno dei fattori che verosimilmente maggiormente influisce sul risultato è il corretto posizionamento del farmaco.

Eventuali complicanze sono anch'esse certamente in parte legate al non corretto posizionamento del farmaco come pure alla ripetizione delle procedure infiltrative. In questo senso trova indicazione l'esecuzione dell'infiltrazione sotto guida ecografica che consente, grazie alle sue caratteristiche di procedura "real time", di iniettare correttamente il farmaco in una sede così difficoltosa ed in uno spazio virtuale come la guaina dei flessori, evitando nel contempo lesioni iatrogene.

Fino ad ora in letteratura non sono stati pubblicati lavori scientifici sull'utilizzo dell'acido ialuronico nel trattamento della tenosinovite stenosante dei tendini flessori delle dita.

Il razionale dell'utilizzo dell'acido ialuronico in questa patologia si basa sia sulle sue proprietà biomeccaniche di viscosupplementazione sia sui suoi effetti biochimici di viscoinduzione [21,22].

Come noto l'acido ialuronico è il principale glicosaminoglicano della sostanza fondamentale del tessuto connettivo; è un polimero quasi lineare di peso atomico molto elevato ed è naturalmente presente nei liquidi sinoviali e pertanto anche nel contesto dello spazio sinoviale peritendineo dei tendini di scorrimento. Le proprietà di viscosupplementazione, comprendono: l'immediato ripristino della viscosità del fluido sinoviale (effetto lubrificante) ideale allo scorrimento del tendine, il mantenimento delle proprietà reologiche (viscoelastiche) per 3-7 giorni dopo l'iniezione, l'ammortizzazione di colpi (shock absorber), l'effetto antinocicettivo e la rimozione dallo spazio sinoviale di cellule infiammatorie e complessi autoimmuni. Nel caso specifico del "dito a scatto", inoltre, agendo da interpositore meccanico, consente di ripristinare lo spazio necessario al normale scorrimento dei tendini.

Gli effetti biochimici di viscoinduzione comprendono il feedback positivo sulla sintesi endogena di acido ialuronico, l'effetto antiossidante ed antiinfiammatorio.

Per quanto riguarda l'attività diretta sui tendini studi sperimentali hanno inoltre dimostrato l'efficacia che l'acido ialuronico ha nell'inibire e modulare l'attività dei fibroblasti che, come accennato, risulta alterata nella patologia in esame [23-26].

CONCLUSIONI

Pur avendo un discreto risultato, in particolare se eseguita sotto guida ecografica, l'infiltrazione di soli steroidi in forma deposito a livello della guaina dei tendini flessori, non mostra risultati soddisfacenti a lungo termine richiedendo in gran parte dei pazienti la ripetizione della procedura aumentando il rischio di insorgenza di complicanze.

In un'elevata percentuale di pazienti la progressione della malattia risulta sostanzialmente soltanto rallentata con infine un inevitabile ricorso al trattamento chirurgico.

La tecnica sovra descritta, da noi messa a punto, ci ha permesso di conseguire risultati definitivi in un'elevata percentuale di casi relegando la procedura chirurgica ai casi di insuccesso o a quelli di espressa richiesta di trattamento da parte del paziente.

Sono evidenti i vantaggi di una procedura scarsamente invasiva che consente una rapida risoluzione dei sintomi, una ridotta astensione da attività sportive e lavorative ed inoltre una riduzione i costi sia economici che sociali.

Bibliografia

1. Ryzewicz M, Wolf JM. Trigger digits: principles, management, and complications. *J Hand Surg [Am]*. 2006;31(1):135-146.
2. Fleisch SB, Spindler KP, Lee DH. Corticosteroid injections in the treatment of trigger finger: a level I and II systematic review. *J Am Acad Orthop Surg*. 2007;15(3):166-171.
3. Nimigan AS, Ross DC, Gan BS. Steroid injections in the management of trigger fingers. *Am J Phys Med Rehabil*. 2006;85(1):36-43.
4. Akhtar S, Burke FD. Study to outline the efficacy and illustrate techniques for steroid injection for trigger finger and thumb. *Postgrad Med J*. 2006;82(973):763-766.
5. Murphy D, Failla JM, Koniuch MP. Steroid versus placebo injection for trigger finger. *J Hand Surg [Am]*. 1995 Jul;20(4):628-31. *J Hand Surg [Am]* 1995;20(6):628-631.
6. Godey SK, Bhatti WA, Watson JS, Bayat A. A technique for accurate and safe injection of steroid in trigger digits using ultrasound guidance. *Acta Orthop Belg*. 2006;72(5):633-634.
7. Lambert MA, Morton RJ, Sloan JP. Controlled study of the use of local steroid injection in the treatment of trigger finger and thumb. *J Hand Surg [Br]*. 1992;17(1):69-70.
8. Buch-Jaeger N, Foucher G, Ehrler S, Sammut D. The results of conservative management of trigger finger. A series of 169 patients. *Ann Chir Main Memb Super*. 1992;11(3):189-193.
9. Park MJ, Oh I, Ha KI. A1 pulley release of locked trigger digit by percutaneous technique. *J Hand Surg [Br]*. 2004;29B(5):502-505.
10. Blumberg N, Arbel R, Dekel S. Percutaneous release of trigger digits. *J Hand Surg [Br]*. 2001;26B(3):256-257.
11. Gilberts ECAM, Beekman WH, Stevens HJPD, et al. Prospective randomized trial of open versus percutaneous surgery for trigger digits. *J Hand Surg*. 2001;26A(3):497-500.
12. Fu YC, Huang PJ, Tien YC, Lu YM, Fu HH, Lin GT. Revision of incompletely released trigger fingers by percutaneous release: results and complications. *J Hand Surg [Am]*. 2006;31(8):1288-1291.
13. Lim MH, Lim KK, Rasheed MZ, et al. Outcome of open trigger digit release. *J Hand Surg*. 2007;32E(4):457-459.
14. Jongjirasiri Y. The results of percutaneous release of trigger digits by using full handle knife 15 degrees: an anatomical hand surface landmark and clinical study. *J Med Assoc Thai*. 2007;90(7):1348-1355.
15. Quinnell RC. Conservative management of trigger finger. *Practitioner* 1980;224:187-190.
16. Froimson in Green DP, Hotchkiss RN, Pederson WC, Lampert R. *Green's operative hand surgery*. Fourth edition. Philadelphia, Churchill Livingstone, 1999: 2029.
17. Howard L, Pratt DR, Bunnell S. The use of compound F (hydrocortisone) in operative and non operative conditions of the hand. *J Bone Joint Surg* 1952;35A:994-1002.
18. Anderson B, Kaye S. Treatment of flexor tenosynovitis of the hand with corticosteroids: a prospective study of the response to local injection. *Arch Intern Med* 1991;151:153-156.
19. Clark DD, Richer JH, MacCollum MS. The efficacy of local steroid injection in the treatment of stenosing tenosynovitis. *Plast Reconstr Surg* 1973;51:179-180.
20. Newport ML, Lane LB, Stuchin SA. Treatment of trigger finger by steroid injection. *J Hand Surg (Am)* 1990;15:748-750.
21. Stitik TP, Levy JA. Viscosupplementation (biosupplementation) for osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil* 2006;85(11 Suppl):S32-50.
22. Kotz R, Kolarz G. Intra-articular hyaluronic acid: duration of effect and results of repeated treatment cycles. *Am J Orthop* 1999;28(11):5-7.

23. Mitsui Y, Gotoh M, Nakama K, Yamada T, Higuchi F, Nagata K. Hyaluronic acid inhibits mRNA expression of proinflammatory cytokines and cyclooxygenase-2/prostaglandin E(2) production via CD44 in interleukin-1-stimulated subacromial synovial fibroblasts from patients with rotator cuff disease. *J Orthop Res.* 2008;26(7):1032-1037.
24. Wiig M, Abrahamsson SO. Hyaluronic acid modulates cell proliferation unequally in intrasynovial and extrasynovial rabbit tendons in vitro. *J Hand Surg [Br].* 2000;25(2):183-187.
25. Campo GM, Avenoso A, Campo S, D'Ascola A, Ferlazzo AM, Calatroni A. Reduction of DNA fragmentation and hydroxyl radical production by hyaluronic acid and chondroitin-4-sulphate in iron plus ascorbate-induced oxidative stress in fibroblast cultures. *Free Radic Res.* 2004;38(6):601-611.
26. Wiig M, Abrahamsson SO, Lundborg G. Effects of hyaluronan on cell proliferation and collagen synthesis: a study of rabbit flexor tendons in vitro. *J Hand Surg [Am].* 1996;21(4):599-604.



Curare l'osteoartrosi oltre il dolore

Posologia

1 iniezione intra articolare
alla settimana
per 5 settimane

Hyalart

acido ialuronico



CONDRAL®

GALATTOSAMINGLUCURONOGICANO SOLFATO

20 bustine
da 800 mg

800 mg
50 bustine



Posologia

1 bustina da 800 mg
al giorno per OS



SPA - Società Prodotti Antibiotici S. p. A.

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORENCIA 250 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 250 mg di abatacept. Ogni ml contiene 25 mg di abatacept, dopo ricostituzione. Abatacept è una proteina di fusione prodotta con tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese. **Eccipienti:** sodio: 0,375 mmol per flaconcino.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione. La polvere è un panetto intero o frammentato da bianco a quasi bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche.

ORENCIA in combinazione con metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva da moderata a grave in pazienti adulti che hanno avuto una risposta insufficiente o una intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia incluso almeno un inibitore del fattore di necrosi tumorale (TNF). Sono stati dimostrati una inibizione della progressione del danno articolare ed un miglioramento della funzione fisica durante il trattamento di combinazione con abatacept e metotressato. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** Il trattamento deve essere iniziato e seguito da un medico specialista con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide.

Adulti. Deve essere somministrato come infusione endovenosa della durata di 30 minuti alla dose specificata nella Tabella 1. Dopo la somministrazione iniziale, ORENCIA deve essere somministrato 2 e 4 settimane dopo la prima infusione, e successivamente ogni 4 settimane.

Tabella 1. Dose di ORENCIA^a

Peso corporeo del paziente	Dose	Numero di flaconcini ^b
<60 kg	500 mg	2
da ≥60 kg a ≤100 kg	750 mg	3
>100 kg	1.000 mg	4

^a Approssimativamente 10 mg/kg.

^b Ciascun flaconcino contiene 250 mg di abatacept per somministrazione.

Ciascun flaconcino di ORENCIA 250 mg deve essere ricostituito con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili, utilizzando la siringa priva di silicone in dotazione. La soluzione ricostituita deve poi essere diluita fino a 100 ml con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) prima della somministrazione per infusione endovenosa (vedere paragrafo 6.6). Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio quando usato in combinazione con altri DMARDs, corticosteroidi, salicilati, farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), o analgesici. Se non è presente una risposta ad abatacept entro 6 mesi dall'inizio del trattamento, devono essere presi in considerazione i potenziali benefici della continuazione del trattamento, i rischi potenziali e quelli noti e le alternative terapeutiche (vedere paragrafo 5.1). **Pazienti anziani.** Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. **Pazienti pediatrici.** Non c'è esperienza nei bambini o negli adolescenti. Pertanto, l'uso di ORENCIA nei bambini o negli adolescenti non è raccomandato fino a quando ulteriori dati non saranno disponibili. **Insufficienza renale ed epatica.** ORENCIA non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Non può essere data alcuna raccomandazione sulla dose. **4.3 Controindicazioni.** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Infezioni gravi ed incontrollate come sepsi e infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.4). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego. Combinazione con inibitori del TNF.** Ci sono esperienze limitate con l'uso di abatacept in combinazione con inibitori del TNF (vedere paragrafo 5.1). In studi clinici controllati con placebo, rispetto ai pazienti trattati con inibitori del TNF e placebo, i pazienti che ricevevano abatacept in combinazione con inibitori del TNF presentavano un incremento delle infezioni totali e delle infezioni gravi (vedere paragrafo 4.5). Abatacept non è raccomandato per l'uso in combinazione con inibitori del TNF. Nel passaggio dalla terapia con inibitori del TNF alla terapia con ORENCIA, i pazienti devono essere monitorati per segni di infezione. **Reazioni allergiche.** Reazioni allergiche sono state riportate non frequentemente a seguito della somministrazione di abatacept in studi clinici dove non veniva richiesto che i pazienti fossero pretrattati per prevenire reazioni allergiche (vedere paragrafo 4.8). È necessaria una particolare cautela nei pazienti con un'anamnesi di reazioni allergiche ad abatacept o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Se si verifica una reazione grave allergica o anafilattica, la terapia con ORENCIA deve essere interrotta immediatamente ed iniziata una terapia appropriata. **Effetti sul sistema immunitario.** I prodotti medicinali che agiscono sul sistema immunitario, incluso ORENCIA, possono interferire con i meccanismi di difesa

dell'organismo ospite contro le infezioni e le neoplasie ed influenzare le risposte alle vaccinazioni. La co-somministrazione di ORENCIA con agenti biologici immunosoppressori o immunomodulatori potrebbe potenziare gli effetti di ORENCIA sul sistema immunitario. Non ci sono evidenze sufficienti per valutare la sicurezza e l'efficacia di ORENCIA in combinazione con anakinra o rituximab. **Infezioni.** Sono state riportate gravi infezioni, incluse sepsi e polmonite, con l'uso di abatacept (vedere paragrafo 4.8). Alcune di queste infezioni hanno avuto esito fatale. Molte delle infezioni gravi si sono verificate in pazienti in concomitante terapia immunosoppressiva che, in aggiunta alla malattia di base, ha potuto ulteriormente predisporli alle infezioni. Il trattamento con ORENCIA non deve essere iniziato in pazienti con infezioni attive fino a quando le infezioni non sono sotto controllo. I medici devono prestare attenzione quando valutano l'uso di ORENCIA in pazienti con un'anamnesi di infezioni ricorrenti o con condizioni di base che possono predisporre i pazienti alle infezioni. I pazienti che sviluppano una nuova infezione mentre sono sottoposti al trattamento con ORENCIA devono essere attentamente monitorati. Se il paziente sviluppa un'infezione grave la somministrazione di ORENCIA deve essere interrotta. In studi pilota controllati con placebo non è stato osservato aumento della tubercolosi. Tuttavia, i pazienti devono essere valutati per uno stato di tubercolosi latente prima di iniziare il trattamento con ORENCIA. Le linee guida mediche disponibili devono anche essere prese in considerazione. Le terapie anti-reumatiche sono state associate con la riattivazione dell'epatite B. Pertanto, lo screening per l'epatite virale deve essere fatto prima di iniziare il trattamento con ORENCIA in accordo con le linee guida pubblicate.

Neoplasie. In studi clinici controllati con placebo le frequenze di neoplasie nei pazienti trattati con abatacept e in quelli trattati con placebo sono state rispettivamente dell'1,4% e dell'1,1% (vedere paragrafo 4.8). Pazienti con neoplasie note non erano stati inclusi in questi studi clinici. In studi di carcinogenicità nei topi è stato riportato un aumento di linfomi e tumori mammari. La rilevanza clinica di tale osservazione non è nota (vedere paragrafo 5.3). Il ruolo potenziale di ORENCIA nello sviluppo di neoplasie, incluso il linfoma, nell'uomo non è noto. **Vaccinazioni.** I vaccini vivi non devono essere somministrati contemporaneamente ad ORENCIA o entro tre mesi dalla sua interruzione. Non ci sono dati disponibili sulla trasmissione secondaria di infezione da soggetti che ricevono vaccini vivi a pazienti che ricevono ORENCIA. Non sono disponibili dati sufficienti sugli effetti delle vaccinazioni nei pazienti che ricevono ORENCIA. I prodotti medicinali che agiscono sul sistema immunitario, incluso ORENCIA, possono attenuare l'efficacia di alcune immunizzazioni. **Pazienti anziani.** Un totale di 323 pazienti di età pari o superiore a 65 anni, inclusi 53 pazienti di età pari o superiore a 75 anni, hanno ricevuto abatacept in studi clinici controllati con placebo. Un'efficacia simile è stata osservata in questi pazienti e in pazienti più giovani. Le frequenze di infezioni gravi e di neoplasie sono state, rispetto al placebo, maggiori tra i pazienti trattati con abatacept di età pari o superiore a 65 anni rispetto a quelli di età inferiore a 65 anni. Poiché vi è una maggiore incidenza di infezioni e neoplasie negli anziani in generale, deve essere usata cautela nel trattamento degli anziani (vedere paragrafo 4.8). **Reazioni autoimmuni.** Teoricamente il trattamento con ORENCIA potrebbe aumentare il rischio di processi autoimmuni, per esempio deterioramento della sclerosi multipla. In studi clinici controllati con placebo, il trattamento con abatacept non ha portato ad un aumento dalla formazione di autoanticorpi, come anticorpi antinucleari e anticorpi anti dsDNA, se confrontato al trattamento con placebo (vedere paragrafo 4.8). **Esame dei livelli di glucosio nel sangue.** Prodotti medicinali parenterali che contengono maltosio possono interferire con la lettura dei sistemi di monitoraggio del glucosio nel sangue che usano strisce reattive con glucosio deidrogenasi pirrolochinolinone (GDH-PQQ). Il sistema di monitoraggio del glucosio basato su GDH-PQQ può reagire con il maltosio presente in ORENCIA, riportando falsi risultati di aumento di glucosio nel sangue il giorno dell'infusione. Quando ricevono ORENCIA, i pazienti che richiedono il monitoraggio del glucosio nel sangue devono essere avvisati di utilizzare metodi che non reagiscono con il maltosio, come quelli basati sul glucosio deidrogenasi nicotin adenin dinucleotide (GDH-NAD), glucosio ossidasi o i metodi del glucosio esochinasi. **Pazienti a dieta controllata di sodio.** Questo prodotto medicinale contiene 1,5 mmol (oppure 34,5 mg) di sodio per una dose massima di 4 flaconcini (0,375 mmol oppure 8,625 mg di sodio per flaconcino). Da prendere in considerazione quando si tratta un paziente a dieta controllata di sodio. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione. Somministrazione con inibitori del TNF.** Vi è esperienza limitata sull'uso di abatacept in combinazione con inibitori del TNF (vedere paragrafo 5.1). Mentre l'uso di inibitori del TNF non influenzava la clearance di abatacept, in studi clinici controllati con placebo, i pazienti che ricevevano un trattamento concomitante con abatacept e gli inibitori del TNF presentavano più infezioni ed infezioni gravi rispetto ai pazienti trattati solo con inibitori

del TNF. Pertanto, la terapia concomitante di ORENCIA con un inibitore del TNF non è raccomandata. **Somministrazione con altri prodotti medicinali.** Analisi farmacocinetiche sulla popolazione non hanno rilevato alcun effetto di metotressato, FANS e corticosteroidi sulla clearance di abatacept (vedere paragrafo 5.2). Non sono stati identificati problemi di sicurezza maggiori con l'uso di abatacept in combinazione con sulfasalazina, idrossiclorochina, o leflunomide. Vedere paragrafo 4.4 riguardante la combinazione con altri prodotti medicinali che colpiscono il sistema immunitario e con le vaccinazioni. **4.6 Gravidanza e allattamento.** Non ci sono dati sufficienti sull'uso di abatacept nelle donne in stato di gravidanza. In studi sullo sviluppo embrio-fetale non sono stati osservati effetti indesiderati a dosi fino a 29 volte maggiori rispetto alla dose umana di 10 mg/kg in base all'AUC. In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale sono state osservate limitate modifiche della funzione immunitaria ad una dose 11 volte maggiore rispetto alla dose umana di 10 mg/kg in base all'AUC (vedere paragrafo 5.3). ORENCIA non deve essere usato nelle donne in stato di gravidanza se non strettamente necessario. Donne potenzialmente in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con ORENCIA e fino a 14 settimane dopo l'ultima dose di abatacept. **Uso durante l'allattamento.** È stato dimostrato che abatacept è presente nel latte del ratto. Non è noto se abatacept viene escreto nel latte umano. Le donne devono interrompere l'allattamento durante il trattamento con ORENCIA e fino a 14 settimane dopo l'ultima dose di abatacept. **Fertilità.** Non sono stati condotti studi specifici sul potenziale effetto di ORENCIA sulla fertilità umana. Nei ratti, abatacept non ha avuto effetti indesiderati sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. **4.8 Effetti indesiderati.** Abatacept è stato studiato in pazienti con

artrite reumatoide attiva in studi clinici controllati con placebo (1.955 pazienti con abatacept, 989 con placebo). Gli studi clinici avevano un periodo in doppio cieco e controllato con placebo della durata sia di 6 mesi (258 pazienti con abatacept, 133 con placebo) che di 1 anno (1.697 pazienti con abatacept, 856 con placebo). La maggior parte dei pazienti in questi studi stava assumendo metotressato (81,9% con abatacept, 83,3% con placebo). Altri medicinali concomitanti includevano: FANS (83,9% con abatacept, 85,1% con placebo); corticosteroidi sistemici (74,7% con abatacept, 75,8% con placebo); terapia con DMARD non-biologico, più comunemente clorochina/idrossiclorochina, leflunomide e/o sulfasalazina (26,9% con abatacept, 32,1% con placebo); inibitori del TNF, principalmente etanercept (9,4% con abatacept, 12,3% con placebo); e anakinra (1,1% con abatacept, 1,6% con placebo). Negli studi clinici controllati con placebo condotti con abatacept, sono state riportate reazioni avverse al farmaco (ADRs) nel 52,2% dei pazienti trattati con abatacept e nel 46,1% dei pazienti trattati con placebo. Le reazioni avverse riportate più frequentemente ($\geq 5\%$) tra i pazienti trattati con abatacept sono state il mal di testa e la nausea. La percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento a causa di ADRs è stata del 3,4% per i pazienti trattati con abatacept e del 2,2% per i pazienti trattati con placebo. Nella tabella 2 sono elencate le reazioni avverse al farmaco, sulla base dell'esperienza degli studi clinici controllati nell'adulto, che si sono verificate con maggiore frequenza (differenza $>0,2\%$) nei pazienti trattati con abatacept rispetto ai pazienti trattati con placebo. Questa lista è presentata secondo classificazione per sistemi e organi e per frequenza, utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $<1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); molto raro ($<1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2. Effetti indesiderati in studi controllati con placebo

Esami diagnostici	Comune	Aumento della pressione del sangue, alterazione dei test di funzionalità epatica (incluso aumento delle transaminasi)
	Non comune	Pressione del sangue diminuita, aumento di peso
Patologie cardiache	Non comune	Tachicardia, bradicardia, palpitazioni
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Trombocitopenia, leucopenia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Mal di testa
	Comune	Capogiro
	Non comune	Parestesia
Patologie dell'occhio	Non comune	Congiuntivite, acuità visiva ridotta
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Vertigini
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Tosse
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, diarrea, nausea, dispepsia
	Non comune	Gastrite, ulcerazione della bocca, stomatite aftosa
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Rash cutaneo (incluso dermatite)
	Non comune	Aumento della tendenza ai lividi, alopecia, cute secca
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Artralgia, dolore agli arti

(segue)



ORENCIA™
(abatacept)

See what's possible™

Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezione delle basse vie respiratorie (incluso bronchite), infezione del tratto urinario, herpes simplex, infezione delle alte vie respiratorie (incluso tracheite, nasofaringite), rinite
	Non comune	Infezione dentaria, ulcera cutanea infetta, onicomicosi
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Non comune	Carcinoma basocellulare
Patologie vascolari	Comune	Iperensione, rossore
	Non comune	Ipotensione, vampate di calore
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento, astenia
	Non comune	Malattia simil-influenzale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Amenorrea
Disturbi psichiatrici	Non comune	Depressione, ansietà

ADRs riportati nei pazienti trattati con abatacept che non si sono verificati con maggiore incidenza (la differenza non era >0,2%) rispetto al placebo ma sono stati considerati rilevanti dal punto di vista medico sono i seguenti eventi: • *comune*: herpes zoster; • *non comune*: polmonite, ipersensibilità, pielonefrite, broncospasmo, orticaria, psoriasi, cistite, emicrania, costrizione alla gola, secchezza degli occhi; • *raro*: sepsi, batteriemia.

Informazioni aggiuntive. Infezioni. Negli studi clinici controllati con placebo, le infezioni almeno possibilmente correlate al trattamento sono state riportate nel 23,2% dei pazienti trattati con abatacept e nel 19,5% dei pazienti trattati con placebo. Infezioni gravi almeno possibilmente correlate al trattamento sono state riportate rispettivamente nell'1,8% dei pazienti trattati con abatacept e nell'1,0% dei pazienti trattati con placebo. Infezioni gravi riportate in almeno 1 paziente trattato con abatacept (0,05% dei pazienti) includevano le seguenti: polmonite; bronchite; cellulite; pielonefrite acuta; infezione del tratto urinario; diverticolite, ascesso dell'intestino; infezione localizzata; ascesso della cute; infezioni muscolo-scheletriche; sepsi; empiema; epatite E; e tubercolosi (vedere paragrafo 4.4). **Neoplasie.** Negli studi clinici controllati con placebo, le neoplasie sono state riportate in 27 dei 1.955 pazienti trattati con abatacept osservati in 1.687 pazienti-anno, e in 11 dei 989 pazienti trattati con placebo osservati in 794 pazienti-anno. Negli studi clinici in doppio cieco e in aperto, su 4.149 pazienti trattati con abatacept in 10.365 pazienti-anno, il tasso di incidenza di neoplasia è stato di 1,41 per 100 pazienti-anno. I tassi di incidenza per 100 pazienti-anno sono stati dello 0,74 per il tumore cutaneo non-melanoma, dello 0,59 per i tumori solidi e dello 0,12 per i tumori ematologici. Il tumore riportato più frequentemente è stato il tumore del polmone (0,16 per 100 pazienti-anno) e il tumore ematologico più comune è stato il linfoma (0,07 per 100 pazienti-anno). Complessivamente, il tasso di incidenza di tumori non è aumentato rispetto alla tipologia maggiore (tumore cutaneo non-melanoma, tumori solidi e tumori ematologici) o alle singole tipologie di tumore nel periodo in doppio cieco ed in aperto rispetto all'esperienza in doppio cieco. Il tipo e la distribuzione dei tumori riportati durante il periodo in aperto degli studi erano simili a quelli riportati dall'osservazione in doppio cieco. Il tasso di incidenza dei tumori osservati era consistente con quello atteso in una popolazione affetta da artrite reumatoide simile per età e per sesso (vedere paragrafo 4.4). **Reazioni relative all'infusione.** Eventi avversi acuti relativi all'infusione (eventi avversi che si verificano entro 1 ora dall'inizio dell'infusione) negli Studi II, III, e IV (vedere paragrafo 5.1) sono stati più comuni nei pazienti trattati con abatacept rispetto a quelli trattati con placebo (9,8% per abatacept, 6,7% per placebo). Gli eventi avversi riportati più frequentemente con abatacept (1-2%) sono stati vertigini, mal di testa, e ipertensione. Eventi acuti relativi all'infusione che erano riportati in una percentuale >0,1% e ≤1% dei pazienti trattati con abatacept includevano sintomi cardiopolmonari quali ipotensione, aumento della pressione del sangue, diminuzione della pressione del sangue e dispnea; altri sintomi includevano nausea, rossore, orticaria, tosse, ipersensibilità, prurito, rash e dispnea. La maggior parte di queste reazioni erano da lievi a moderate. Le reazioni di ipersensibilità, anafilassi e reazioni di ipersensibilità al farmaco sono state riportate raramente in pazienti trattati con abatacept durante gli studi clinici controllati ed in aperto. Altre reazioni potenzialmente associate con ipersensibilità al prodotto medicinale, quali ipotensione, orticaria, e dispnea rilevate entro 24 ore dall'infusione di ORENCIA, sono state non comuni. L'interruzione del trattamento a causa di una reazione acuta relativa all'infusione è stata rilevata nello 0,4% dei pazienti che ricevevano abatacept e nello

0,2% dei pazienti trattati con placebo. **Reazioni avverse al farmaco in pazienti con malattia polmonare ostruttiva cronica (MPOC).** Nello Studio IV vi erano 37 pazienti con MPOC trattati con abatacept e 17 trattati con placebo. I pazienti con MPOC trattati con abatacept hanno sviluppato reazioni avverse al farmaco più frequentemente di quelli trattati con placebo (51,4% vs 47,1%, rispettivamente). Alterazioni respiratorie sono state riportate più frequentemente in pazienti trattati con abatacept che in pazienti trattati con placebo (10,8% vs 5,9%, rispettivamente); queste includevano riacutizzazione di MPOC, e dispnea. Una percentuale maggiore di pazienti con MPOC trattati con abatacept rispetto ai pazienti trattati con placebo, ha sviluppato una reazione avversa grave (5,4% vs 0%), incluso riacutizzazione di MPOC (1 paziente su 37 [2,7%]) e bronchite (1 paziente su 37 [2,7%]). **Autoanticorpi.** La terapia con abatacept non ha portato ad un aumento della formazione di autoanticorpi, per esempio anticorpi antinucleo e anticorpi anti-dsDNA, rispetto al placebo. **Immunogenicità.** Gli anticorpi diretti contro la molecola di abatacept sono stati valutati attraverso analisi ELISA nei pazienti con artrite reumatoide trattati fino a 3 anni con abatacept. Sessantadue dei 2.237 pazienti (2,8%) hanno sviluppato anticorpi leganti. In pazienti valutati per la presenza di anticorpi almeno 56 giorni dopo l'interruzione di abatacept, 15 su 203 (7,4%) hanno sviluppato anticorpi. Campioni con confermata attività di legame al CTLA-4 sono stati valutati per la presenza di anticorpi neutralizzanti. Otto su 13 pazienti valutabili hanno mostrato di possedere anticorpi neutralizzanti. Complessivamente non c'era alcuna apparente correlazione tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi. Comunque, il numero dei pazienti che ha sviluppato anticorpi è stato troppo limitato per poter fare una valutazione definitiva. La potenziale rilevanza clinica della formazione degli anticorpi neutralizzanti non è nota. Poiché le analisi di immunogenicità sono prodotto-specifiche, un confronto dei livelli anticorpali con quelli di altri prodotti non è appropriato. **Informazioni sulla sicurezza relative alla classe farmacologica.** Abatacept è il primo modulatore selettivo della costimolazione. Informazioni sulla sicurezza relativa in uno studio clinico verso infliximab sono state riassunte nel paragrafo 5.1. **4.9 Sovradosaggio.** Dosi superiori a 50 mg/kg sono state somministrate senza effetti tossici apparenti. Nel caso di sovradosaggio, è raccomandato che il paziente sia monitorato per segni o sintomi di reazioni avverse e che venga istituito il trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressore selettivo, codice ATC: L04AA24. Abatacept è una proteina di fusione costituita dal dominio extracellulare dell'antigene 4 associato al linfocita T citotossico umano (CTLA-4) legato alla porzione Fc modificata della immunoglobulina G1 umana (IgG1). Abatacept è prodotto attraverso la tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese. **Meccanismo d'azione.** Abatacept modula selettivamente un segnale chiave di costimolazione necessario per la piena attivazione dei linfociti T che esprimono il CD28. La piena attivazione dei linfociti T richiede due segnali che vengono forniti dalle cellule presentanti l'antigene: il riconoscimento di un antigene specifico da parte di un recettore T cellulare (segnale 1) e un secondo segnale di costimolazione. Una delle maggiori vie di costimolazione coinvolge il legame delle molecole CD80 e CD86 sulla superficie delle cellule presentanti l'antigene al recettore CD28 sui linfociti T (segnale 2). Abatacept inibisce selettivamente questa via di costimolazione attraverso il legame specifico al CD80 ed al CD86. Studi indicano che le risposte dei linfociti T *naïve* sono maggiormente influenzate da abatacept

rispetto alle risposte dei linfociti T della memoria. Studi *in vitro* e in modelli animali dimostrano che abatacept modula le risposte anticorpali linfocita T dipendenti e l'infiammazione. *In vitro*, abatacept attenua l'attivazione del linfocita T umano come misurato dalla diminuzione della proliferazione e dalla produzione di citochine. Abatacept riduce il TNF α antigene specifico, l'interferone- γ e la produzione di interleuchina-2 da parte dei linfociti T. **Effetti farmacodinamici.** Riduzioni dose dipendenti sono state osservate con abatacept per i livelli sierici del recettore solubile dell'interleuchina-2, un marker dell'attivazione del linfocita T; per l'interleuchina-6 sierica, un prodotto dei macrofagi sinoviali attivati e dei sinoviociti fibroblasto-simili nell'artrite reumatoide; per il fattore reumatoide, un autoanticorpo prodotto dalle plasmacellule; e per la proteina C reattiva, un reagente di fase acuta dell'infiammazione. Inoltre, i livelli sierici della metalloproteinasi-3 della matrice, che determina distruzione cartilaginea e rimodellamento tissutale, erano diminuiti. Sono state anche osservate riduzioni del TNF α nel siero. **Efficacia e sicurezza clinica.** L'efficacia e la sicurezza di abatacept sono state valutate in studi clinici randomizzati, in doppio-cieco, controllati con placebo in pazienti adulti con artrite reumatoide attiva diagnosticata secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR). Gli Studi I, II, III e V prevedevano pazienti con almeno 12 articolazioni dolorabili e 10 articolazioni tumefatte alla randomizzazione. Lo Studio IV non ha richiesto nessun numero specifico di articolazioni dolorabili o tumefatte. Negli Studi I, II e V l'efficacia e la sicurezza di abatacept confrontato con placebo sono state valutate in pazienti con una risposta inadeguata al metotressato e che continuavano la loro dose stabile di metotressato. Inoltre, nello Studio V l'efficacia e la sicurezza di abatacept o infliximab sono state valutate rispetto al placebo. Nello Studio III l'efficacia e la sicurezza di abatacept sono state valutate in pazienti con una risposta inadeguata agli

inibitori del TNF, e che interrompevano l'inibitore del TNF prima della randomizzazione; altri DMARDs erano permessi. Nello Studio IV è stata valutata principalmente la sicurezza di abatacept in pazienti con artrite reumatoide attiva che avevano bisogno di ulteriori trattamenti nonostante fossero in terapia con un DMARDs biologico e/o non biologico; tutti i DMARDs utilizzati all'arruolamento sono stati continuati. Nello Studio I i pazienti sono stati randomizzati a ricevere abatacept 2 o 10 mg/kg o placebo per 12 mesi. Negli Studi II, III, e IV i pazienti sono stati randomizzati a ricevere una dose fissa approssimativamente di 10 mg/kg di abatacept o placebo per 12 mesi (Studi II e IV) o per 6 mesi (Studio III). La dose di abatacept era di 500 mg nei pazienti con peso corporeo inferiore a 60 kg, 750 mg per pazienti con un peso corporeo compreso tra 60 e 100 kg, e 1 grammo per pazienti con un peso corporeo superiore a 100 kg. Nello Studio V i pazienti erano randomizzati per ricevere questa stessa dose fissa di abatacept oppure infliximab 3 mg/kg oppure placebo per 6 mesi. Lo Studio V è proseguito per altri 6 mesi soltanto con i gruppi in terapia con abatacept e infliximab. Negli Studi I, II, III, IV e V sono stati valutati rispettivamente 339, 638, 389, 1.441, e 431 pazienti. **Risposta clinica. Risposta ACR.** La percentuale di pazienti trattati con abatacept che ha ottenuto risposte ACR 20, 50 e 70 nello Studio II (pazienti con una risposta inadeguata al metotressato) e nello Studio III (pazienti con una risposta inadeguata ad inibitori del TNF) è riportata nella Tabella 3. Negli Studi II e III in pazienti trattati con abatacept è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo della risposta ACR 20 rispetto al placebo dopo la somministrazione della prima dose (giorno 15), e questo miglioramento è rimasto significativo per la durata degli studi. Nello Studio II il 43% dei pazienti che non ha ottenuto una risposta ACR 20 a 6 mesi ha sviluppato una risposta ACR 20 a 12 mesi.

Tabella 3. Risposte ACR in studi controllati con placebo

Tasso di risposta	Percentuale di pazienti			
	Risposta inadeguata a metotressato (MTX)		Risposta inadeguata ad inibitori del TNF	
	Studio II		Studio III	
	Abatacept ^a +MTX n=424	Placebo+MTX n=214	Abatacept ^a +DMARDs ^b n=256	Placebo+DMARDs ^b n=133
ACR 20				
Giorno 15	23%*	14%	18%**	5%
6 mesi	68%***	40%	50%***	20%
12 mesi	73%***	40%	ND ^d	ND ^d
ACR 50				
6 mesi	40%***	17%	20%***	4%
12 mesi	48%***	18%	ND ^d	ND ^d
ACR 70				
6 mesi	20%***	7%	10%**	2%
12 mesi	29%***	6%	ND ^d	ND ^d
Risposta clinica maggiore^c	14%***	2%	ND ^d	ND ^d

* p<0,05, abatacept vs placebo.

** p<0,01, abatacept vs placebo.

*** p<0,001, abatacept vs placebo.

^a Dose fissa approssimativamente 10 mg/kg (vedere paragrafo 4.2).

^b DMARDs concomitanti includono uno o più dei seguenti medicinali: metotressato, clorochina/idrossiclorochina, sulfasalazina, leflunomide, azatioprina, sali d'oro, e anakinra.

^c Si definisce risposta clinica maggiore il raggiungimento di una risposta ACR 70 per un periodo continuativo di 6 mesi.

^d Dopo 6 mesi, veniva data ai pazienti l'opportunità di entrare nella fase in aperto dello studio.

Nelle fasi di estensione in aperto degli Studi I, II, e III di trattamento con abatacept sono state osservate risposte ACR 20, 50, e 70 durature e sostenute durante 48, 24, e 18 mesi, rispettivamente. Nello Studio I, risposte ACR 20 sono state osservate nel 71% (42/59) dei pazienti, risposte ACR 50 nel 41% (24/59), e risposte ACR 70 nel 31% (18/58) a 48 mesi. Nello Studio II risposte ACR 20 sono state osservate nell'88% (291/332) dei pazienti, risposte ACR 50 nel 62% (205/332), e risposte ACR 70 nel 38% (127/334) a 24 mesi. Nello Studio III risposte ACR 20 sono state osservate nel 70% (118/167) dei pazienti, risposte ACR 50 nel 43% (73/168), e risposte ACR 70 nel 22% (37/169) a 18 mesi. Miglioramenti maggiori sono stati osservati con abatacept rispetto al placebo in altre misurazioni di attività di malattia dell'artrite reumatoide non incluse nei criteri di risposta ACR, come per esempio la rigidità mattutina. **Risposta DAS28.** L'attività della malattia è stata anche valutata usando il Disease Activity Score 28 (DAS28 VES). Negli Studi II, III, e V vi è stato un significativo miglioramento del DAS rispetto al placebo. **Studio V: abatacept o infliximab versus placebo.**

È stato condotto uno studio randomizzato in doppio cieco per valutare la sicurezza e l'efficacia di abatacept o infliximab versus placebo in pazienti con risposta inadeguata al metotressato (Studio V). L'obiettivo primario era la variazione media dell'attività di malattia nei pazienti trattati



ORENCIA™
(abatacept)

See what's possible™

con abatacept rispetto a quelli trattati con placebo a 6 mesi, con una successiva valutazione in doppio cieco della sicurezza e dell'efficacia di abatacept e infliximab a 12 mesi. Un miglioramento maggiore ($p < 0,001$) nel DAS28 è stato osservato con abatacept e con infliximab rispetto al placebo a sei mesi nella parte controllata con placebo dello studio clinico; i risultati tra il gruppo in trattamento con abatacept e il gruppo in trattamento con infliximab erano simili. Le risposte ACR nello Studio V erano coerenti con il punteggio del DAS28. Un ulteriore miglioramento è stato osservato con abatacept a 12 mesi. A 6 mesi, l'incidenza di eventi avversi da infezioni è stata del 48,1% (75), del 52,1% (86) e del 51,8% (57) e l'incidenza di eventi avversi gravi da infezioni è stata dell'1,3% (2), del 4,2% (7) e del 2,7% (3) per abatacept, infliximab e gruppo placebo, rispettivamente. A 12 mesi, l'incidenza di eventi avversi da infezioni è stata del 59,6% (93) e del 68,5% (113), mentre l'incidenza di eventi avversi gravi da infezioni è stata dell'1,9% (3) e dell'8,5% (14) per i gruppi abatacept ed infliximab, rispettivamente. **Risposta radiografica.** Il danno strutturale articolare è stato valutato radiograficamente per un periodo di due anni nello Studio II. I risultati sono stati misurati utilizzando il punteggio totale Sharp (TSS) modificato secondo Genant ed i suoi componenti, il punteggio di erosione e il punteggio di riduzione della rima articolare (JSN). La mediana del TSS al basale era di 31,7 nei pazienti trattati con abatacept e di 33,4 nei pazienti trattati con

placebo. Abatacept/metotressato ha inibito il tasso di progressione del danno strutturale rispetto a placebo/metotressato dopo 12 mesi di trattamento come mostrato nella Tabella 4. Il tasso di progressione del danno strutturale nel secondo anno era significativamente minore rispetto al primo anno per i pazienti randomizzati ad abatacept ($p < 0,0001$).

Tabella 4. Variazioni radiografiche medie per 12 mesi nello Studio II

Parametro	Abatacept/ MTX n=391	Placebo/ MTX n=195	Valore P ^a
Punteggio totale Sharp	1,21	2,32	0,012
Punteggio di erosione	0,63	1,14	0,029
Punteggio JSN	0,58	1,18	0,009

^a Basato su analisi non-parametrica.

Funzione fisica. Il miglioramento della funzione fisica è stato misurato attraverso l'*Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI) negli Studi II, III, IV, e V e attraverso l'HAQ-DI modificato nello Studio I. I risultati degli Studi II e III sono riportati nella Tabella 5.

Tabella 5. Miglioramento della funzione fisica in studi controllati con placebo

HAQ ^c Indice di disabilità	Risposta inadeguata a metotressato		Risposta inadeguata ad inibitori del TNF	
	Studio II		Studio III	
	Abatacept ^a +MTX	Placebo+MTX	Abatacept ^a +DMARDs ^b	Placebo+DMARDs ^b
Basale (media)	1,69 (n=422)	1,69 (n=212)	1,83 (n=249)	1,82 (n=130)
Media di miglioramento dal basale				
6 mesi	0,59*** (n=420)	0,40 (n=211)	0,45*** (n=249)	0,11 (n=130)
12 mesi	0,66*** (n=422)	0,37 (n=212)	ND ^e	ND ^e
Proporzione di pazienti con un miglioramento clinicamente significativo ^d				
6 mesi	61%***	45%	47%***	23%
12 mesi	64%***	39%	ND ^e	ND ^e

*** $p < 0,001$, abatacept vs placebo.

^a Dose fissa approssimativamente 10 mg/kg (vedere paragrafo 4.2).

^b DMARDs concomitanti includevano uno o più dei seguenti: metotressato, cloroquina/idrossicloroquina, sulfasalazina, leflunomide, azatioprina, sali d'oro, e anakinra.

^c *Health Assessment Questionnaire*; 0=migliore, 3=peggiore; 20 domande; 8 categorie: vestirsi e prepararsi, alzarsi, mangiare, camminare, igiene, raggiungere, afferrare, e attività.

^d Riduzione nell'HAQ-DI $\geq 0,3$ unità dal basale.

^e Dopo 6 mesi, ai pazienti veniva data l'opportunità di entrare nella fase in aperto dello studio.

Nello Studio II, tra i pazienti con miglioramento clinicamente significativo a 12 mesi, l'88% conservava la risposta a 18 mesi, e l'85% conservava la risposta a 24 mesi. Durante il periodo in aperto degli Studi I, II, e III, il miglioramento della funzione fisica è stato mantenuto durante 48, 24 e 18 mesi, rispettivamente. **Risultati correlati alla salute ed alla qualità di vita.** La qualità di vita correlata alla salute è stata valutata attraverso il questionario SF-36 a 6 mesi negli Studi I, II, e III e a 12 mesi negli Studi I e II. In questi studi, è stato osservato un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo nel gruppo con abatacept rispetto al gruppo con placebo in tutti e 8 i domini dell'SF-36 (4 domini fisici: funzione fisica, ruolo fisico, dolore fisico, salute generale; e 4 domini mentali: vitalità, funzione sociale, ruolo emozionale, salute mentale), così come nel Riassunto della Componente Fisica e nel Riassunto della Componente Mentale. **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** Dopo infusioni endovenose multiple (giorni 1, 15, 30, e ogni 4 settimane a seguire), la farmacocinetica di abatacept in pazienti con artrite reumatoide ha mostrato incrementi proporzionali alla dose di C_{max} e dell'AUC per un intervallo di dose compreso tra 2 mg/kg e 10 mg/kg. A 10 mg/kg, l'emivita terminale media era di 13,1 giorni in un intervallo da 8 a 25 giorni. Il volume di distribuzione medio (V_{ss}) era di 0,07 l/kg e compreso in un intervallo tra 0,02 e 0,13 l/kg. La clearance sistemica era approssimativamente 0,22 ml/h/kg. Le concentrazioni medie allo stato stazionario erano approssimativamente di 25 $\mu\text{g/ml}$, e le concentrazioni medie di C_{max} erano approssimativamente di 290 $\mu\text{g/ml}$. Non si è verificato nessun accumulo sistemico di abatacept dopo un trattamento ripetuto

continuo con 10 mg/kg ad intervalli mensili nei pazienti affetti da artrite reumatoide. Analisi farmacocinetiche di popolazione hanno rilevato che vi è stata una tendenza verso una clearance più alta di abatacept con l'aumento del peso corporeo. Età e sesso (quando corretti per il peso corporeo) non influenzavano la clearance. Non è stato dimostrato che metotressato, FANS, corticosteroidi, e inibitori del TNF influenzano la clearance di abatacept. La farmacocinetica di abatacept non è stata studiata nei bambini e negli adolescenti. Non sono stati condotti studi per esaminare gli effetti dell'insufficienza sia renale che epatica sulla farmacocinetica di abatacept. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** Nessuna mutagenicità o clastogenicità è stata osservata con abatacept in una serie di studi *in vitro*. In uno studio di carcinogenicità nel topo si sono verificati incrementi di incidenza di linfomi maligni e di tumori della ghiandola mammaria (nelle femmine). L'aumentata incidenza di linfomi e di tumori mammari osservati nei topi trattati con abatacept può essere associata con il controllo ridotto del virus della leucemia murina e del virus del tumore mammario del topo, rispettivamente, in presenza di una immunomodulazione a lungo termine. In uno studio di un anno sulla tossicità condotto sulle scimmie cynomolgus, abatacept non è stato associato ad alcuna tossicità significativa. Effetti farmacologici reversibili consistevano in minimi decrementi transitori delle IgG sieriche ed in una deplezione linfoide da minima a severa nei centri germinativi a livello della milza e/o dei linfonodi. Nessuna evidenza di linfoma o di modificazioni morfologiche preneoplastiche è stata osservata, nonostante la presenza di un virus, il linfocriptovirus, che è noto causare le suddette lesioni nelle scimmie immunodepresse entro il

periodo di tempo di questo studio. La pertinenza di questi risultati con l'uso clinico di ORENCIA non è nota. Nei ratti, abatacept non ha avuto alcun effetto indesiderato sulla fertilità maschile o femminile. Studi sullo sviluppo embrio-fetale sono stati condotti con abatacept in topi, ratti, e conigli a dosi fino a 20-30 volte superiori alla dose umana di 10 mg/kg, e nessun effetto indesiderato è stato osservato nella prole. Nei ratti e nei conigli, l'esposizione ad abatacept è stata fino a 29 volte superiore rispetto all'esposizione umana di 10 mg/kg in base all'AUC. È stato dimostrato che abatacept attraversa la placenta nei ratti e nei conigli. In uno studio con abatacept sullo sviluppo pre- e post-natale nei ratti, non sono stati osservati effetti indesiderati della prole di madri che hanno ricevuto abatacept a dosi fino a 45 mg/kg, che rappresentano 3 volte l'esposizione alla dose umana di 10 mg/kg in base all'AUC. Alla dose di 200 mg/kg, che rappresenta 11 volte l'esposizione umana a 10 mg/kg basata sull'AUC, sono state osservate modifiche limitate della funzione immunitaria (un incremento di 9 volte della media della risposta anticorpale dipendente dalle cellule T nei cuccioli femmina e infiammazione della tiroide in 1 cucciolo femmina tra 10 maschi e 10 femmine valutati a questo dosaggio).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti. Maltosio, Sodio diidrogeno fosfato monoidrato, Sodio cloruro. **6.2 Incompatibilità.** In assenza di studi di compatibilità, questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali. ORENCIA non deve essere infuso, contemporaneamente nella stessa linea endovenosa con altri prodotti medicinali. ORENCIA NON deve essere usato con siringhe che contengono silicone (vedere paragrafo 6.6). **6.3 Periodo di validità. Flaconcino prima dell'apertura.** 3 anni. **Dopo ricostituzione.** La stabilità chimica e fisica in uso della soluzione ricostituita è stata dimostrata per 24 ore ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Da un punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita deve essere diluita immediatamente. **Dopo diluizione.** Quando la soluzione ricostituita viene diluita immediatamente, la stabilità chimica e fisica in uso della soluzione diluita per l'infusione è stata dimostrata per 24 ore ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione. Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce. Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito vedere paragrafo 6.3. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** 250 mg di polvere in un flaconcino (vetro Tipo I) con un tappo (gomma di alobutile) e una ghiera a strappo (alluminio) con una siringa priva di silicone (polietilene). Confezioni da 1, 2 o 3 flaconcini (15 ml ognuno) e 1, 2, o 3 siringhe prive di silicone, rispettivamente. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** La ricostituzione e la diluizione devono avvenire seguendo le regole di buona pratica di preparazione, in particolare in condizioni asettiche.

Ricostituzione. 1. Determinare la dose ed il numero di flaconcini di ORENCIA di cui vi è necessità (vedere paragrafo 4.2). **2.** In condizioni asettiche, ricostituire ogni flaconcino con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili, usando la siringa monouso priva di silicone fornita con ogni flaconcino (vedere paragrafo 6.2) ed un ago di calibro 18-21 gauge. • Rimuovere la linguetta dal flaconcino e pulire il tappo con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool. • Inserire l'ago della siringa nel flaconcino attraverso il centro del tappo di gomma e dirigere il flusso di acqua per preparazioni iniettabili verso la parete di vetro del flaconcino. • Non usare il flaconcino se non è sottovuoto. • Rimuovere la siringa e l'ago dopo che 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili sono stati iniettati nel flaconcino. • Per minimizzare la formazione di schiuma nella soluzione di ORENCIA, far ruotare delicatamente il flaconcino girando fino a quando il contenuto non sia completamente disciolto. **Non agitare.** Non scuotere energicamente o per lungo tempo. • Al momento della dissoluzione completa della polvere, il flaconcino deve essere ventilato con un ago per dissolvere la schiuma che può essere presente. • Dopo la ricostituzione la soluzione deve essere limpida da incolore a giallo pallido. Non usare se sono presenti particelle opache, alterazioni della colorazione o altri corpi estranei. **Diluizione. 3.** Immediatamente dopo la ricostituzione, il prodotto deve essere ulteriormente diluito fino a 100 ml con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). • Da una sacca o bottiglia per infusione da 100 ml, prelevare un volume di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) pari al volume dei flaconcini ricostituiti (per 2 flaconcini prelevare 20 ml, per 3 flaconcini prelevare 30 ml, per 4 flaconcini prelevare 40 ml). • Aggiungere lentamente la soluzione ricostituita di ORENCIA da ogni flaconcino alla sacca o bottiglia per infusione usando la stessa siringa monouso priva di silicone fornita con ogni flaconcino. • Miscelare delicatamente. La concentrazione della soluzione completamente diluita di ORENCIA

nella sacca per infusione o nella bottiglia sarà approssimativamente di 5, 7,5 o 10 mg di abatacept per ml di soluzione a seconda se sono stati usati 2, 3 o 4 flaconcini di abatacept. • La soluzione non utilizzata deve essere immediatamente eliminata in accordo con la normativa locale vigente. **4.** Quando la ricostituzione e la diluizione di ORENCIA sono avvenute in condizioni asettiche la soluzione per infusione può essere usata immediatamente o entro le 24 ore se conservata ad una temperatura refrigerata tra 2 °C e 8 °C. Prima della somministrazione, la soluzione di ORENCIA deve essere controllata visivamente per accertarsi dell'assenza di particelle o di alterazioni della colorazione. Scartare la soluzione se si osservano particelle o alterazioni della colorazione. L'intera soluzione completamente diluita di ORENCIA deve essere somministrata in un arco di tempo di 30 minuti e deve essere somministrata con un set per infusione e un filtro sterile, non pirogenico, con bassa capacità legante le proteine (diametro del poro da 0,2 a 1,2 µm). • Non conservare la soluzione inutilizzata per un successivo utilizzo. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park – Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/389/001-003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

21/05/2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2009

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA):

<http://www.emea.europa.eu/>

1 flaconcino+1 siringa: prezzo al pubblico 623,86 €*

2 flaconcini+2 siringhe: prezzo al pubblico 1.247,71 €*

3 flaconcini+3 siringhe: prezzo al pubblico 1.871,57 €*

Classe H, OSP 2

* Non comprensivo delle riduzioni dei prezzi di cui alle Determinazioni AIFA del 3/07/2006 e del 27/09/2006 e, per le forniture cedute alle strutture pubbliche del SSN, dello sconto di cui alla procedura negoziale.



ORENCIA™
(abatacept)

See what's possible™

guardateci *dentro.*



c'è tutto
il nostro
impegno.

vorremmo mostrarvi ciò che facciamo. e come lo facciamo.



Per la ricerca:

151 milioni di euro, il 12,6% del totale della ricerca farmaceutica privata, è il nostro contributo al progresso scientifico in Italia.

Per l'economia:

un valore aggiunto di 571,1 milioni di euro distribuiti tra i nostri collaboratori, Pubblica Amministrazione, finanziatori, comunità e sistema impresa.

Per il sociale:

"Leggere per Crescere," il progetto per migliorare lo sviluppo psicofisico del bambino, vede coinvolti 14 regioni, 70 ospedali, 11.000 educatori e volontari e 600.000 famiglie italiane.

Per l'ambiente:

abbiamo ridotto ulteriormente le emissioni di CO₂ nell'atmosfera del 12,5% rispetto alla quota prevista dal Protocollo di Kyoto

Per saperne di più
il Rapporto di sostenibilità di GSK Italia è disponibile sul sito www.gsk.it.
una copia può essere richiesta all'indirizzo: daicom@gsk.com

Con il patrocinio di:



UN'ARMA IN PIÙ NEL TRATTAMENTO DELLA ARTROSI DELL'ANCA

Promosso da:



Associazione
Nazionale
Terapia
Intra-articolare
Anca
Guida
Ecografica

Coordinatori scientifici:
Granata M. e Migliore A.

7 ottobre 2009
Ore 10.00

Senato della Repubblica
Sala Capitolare
presso il Chiostro di S.Maria sopra Minerva

Piazza della Minerva, 38
Roma

**Presentazione dell'ANTIAGE
al Senato della Repubblica**

Relatori e Moderatore

Sen. Cesare Corsi

Presidente X Commissione Industria, Commercio e Turismo del Senato
Presidente Osservatorio Sanità e Salute

Prof. Fabrizio Oleari

Direttore Generale Segretariato nazionale della valutazione
del rischio della catena alimentare
Roma

Prof. Mauro Granata

Segretario A.N.T.I.A.G.E.
Direttore UO di Reumatologia, Osp. San Filippo Neri Roma

Prof. Gianni Leardini

Presidente CROI
Direttore UOC Reumatologia, Osp. di Venezia

Prof. Alberto Migliore

Presidente A.N.T.I.A.G.E.
Direttore UO di Reumatologia Osp. San Pietro FBF
Roma

Prof. Carlo Maurizio Montecucco

Presidente S.I.R.
Direttore Clinica Reumatologia, Fond. IRCCS S.Matteo
Pavia

Prof. Prisco Piscitelli

Epidemiologo, Università degli studi di Firenze
Istituto Scientifico Biomedico Euromediterraneo

Prof. Leonardo Punzi

Direttore Cattedra ed UOC di Reumatologia
Università degli studi di Padova

Prof. Sandro Tormenta

Vicepresidente A.N.T.I.A.G.E.
Medico Dirigente servizio di Radiologia Osp. San Pietro FBF
Roma

Con il patrocinio di:



Promosso da:



Associazione
Nazionale
Terapia
Intra-articolare
Anca
Guida
Ecografica

UN'ARMA IN PIÙ NEL TRATTAMENTO DELLA ARTROSI DELL'ANCA

Coordinatori scientifici:
Granata M. e Migliore A.

7 ottobre 2009
Ore 10.00

Senato della Repubblica
Sala Capitolare
presso il Chiostro di S.Maria sopra Minerva

Piazza della Minerva, 38
Roma



Secretaria Organizzativa
Langostre degli Abissi 1, 00186 Roma
Tel.: 06 6805385 - Fax: 06 68219111
E-mail: info@focusenti.it - Web: www.focusenti.it



dalla serie

“THE MASTERS EXPERIENCE”

ARTROSCOPIA D'ANCA

SET DI 2 DVD VIDEO

SOMMARIO

Disco 1

ANATOMIA

- ESAME ARTROSCOPICO DELL'ANCA IN 23 PUNTI
JAMES L. BOND, CARLOS A. GUANCHE

APPROCCI

- APPROCCIO SUPINO
J.W. THOMAS BYRD
- APPROCCIO LATERALE
THOMAS G. SAMPSON
- COMPARTIMENTO PERIFERICO
MICHAEL DIENST

TRATTAMENTI E TECNICHE

- CORPI LIBERI
J.W. THOMAS BYRD
- FEMOROPLASTICA
J.W. THOMAS BYRD
- RIPARAZIONE DEL LABBRIO
J.W. THOMAS BYRD

Disco 2

TRATTAMENTI E TECNICHE

- TECNICHE AVANZATE DI RIPARAZIONE DEL LABBRIO
MARC J. PHILIPPON, MD
- ACETABOLOPLASTICA E RIFISSAZIONE DEL LABBRIO
MARC J. PHILIPPON, MD
- CONDROPLASTICA
CHRISTOPHER LARSON, MD
- MICROFRATTURA
CHRISTOPHER LARSON, MD
- PATOLOGIE DELLO SPAZIO PERITROCANTERICO
WILLIAM J. ROBERTSON, MD, ANIL RANAWAT, MD, BRYAN T. KELLY, MD

RELEASE

- RELEASE DELL'ILEOPOSDAS: PICCOLO TROCANTERE
VICTOR M. ILIZALITURRI, JR., MD
- RELEASE DEL TENDINE DELLO PSOAS
MICHAEL DIENST, MD
- RELEASE DELLA BENDELLETTA ILEOTIBIALE
VICTOR M. ILIZALITURRI, JR. MD

INSIDIE

- INSIDIE
J.W. THOMAS BYRD, MD

“Artroscopia d’Anca” offre una chiara visualizzazione dell’anatomia, delle indicazioni e delle condizioni dell’anca da trattare per via endoscopica. I dvd permetteranno di seguire le varie fasi: il posizionamento del paziente, la scelta delle porte o vie d’accesso, le indagini radiologiche, la visualizzazione dell’anca ai fini dell’ispezione e i vari interventi, ad esempio gli sbrigliamenti, il release e le riparazioni. Capire come evitare in modo sicuro le insidie e superare situazioni difficili attraverso l’ascolto e l’attenta osservazione. Offre dunque l’opportunità di osservare un’ampia varietà di tecniche artroscopiche eseguite dai leader del campo.

OBIETTIVI EDUCATIVI

La visione completa di questi dvd fornisce agli utenti nozioni esaurienti su:

- Un elenco di indicazioni sulle patologie che colpiscono l’anca e possono essere trattate artroscopicamente
- Le possibilità e i limiti degli approcci dell’artroscopia in posizione supina e in decubito laterale
- Descrizione dei tempi appropriati e dei particolari strumentari necessari per ottenere l’accesso superiore e la visualizzazione artroscopica dell’anca per l’ispezione, lo sbrigliamento, il release e la riparazione
- Il nome ed il posizionamento delle porte che sono comunemente utilizzate per eseguire l’artroscopia dell’anca
- I rapporti anatomici (ossei, legamentosi, neurologici, vascolari e muscolari) dell’anca
- Valutazioni dettagliate delle sequenze dei tempi chirurgici per eseguire l’artroscopia dell’anca nei vari trattamenti presentati
- Descrizione delle fasi necessarie per evitare i comuni errori associati alle affezioni dell’anca trattate per via artroscopica.



OTTOBRE 2009

Prezzo di listino

euro 144,00

Prezzo scontato

euro 126,00

Verduci Editore

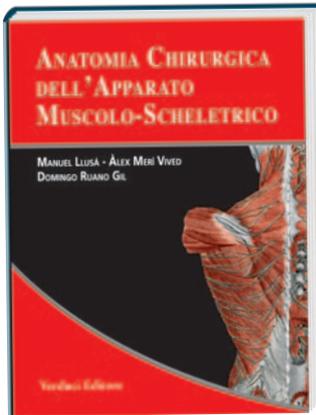
Via Gregorio VII, 186 – 00165 Roma
Tel. 06.393.752.24 – Fax 06.63.85.672

E-mail: info@verduci.it
<http://www.verduci.it>



*Ricostruiamo
il futuro*

 **Schering-Plough**



Manuel Llusá - Àlex Merí - Domingo Ruano

ANATOMIA CHIRURGICA DELL'APPARATO MUSCOLO-SCHELETRICO

Presentazione all'Edizione Italiana: **Prof. Carlo Fabbriciani**

Sezione I — Informazioni generali

1. Terminologia, piani e assi
2. Osteologia
3. Artrologia
4. Miologia
5. Neurologia
6. Angiologia

Sezione II — Cingolo scapolare e arto superiore

7. Regioni anatomiche
8. Osteologia
9. Artrologia
10. Miologia
11. Neurologia
12. Angiologia

Sezione III — Testa e tronco

13. Regioni topografiche e anatomia di superficie
14. Osteologia
15. Artrologia
16. Miologia
17. Neurologia
18. Angiologia

Sezione IV — Cingolo Pelvico e arto inferiore

19. Regioni topografiche e anatomia di superficie
20. Osteologia
21. Artrologia
22. Miologia
23. Neurologia
24. Angiologia

Indice analitico

- Volume grande formato (22 x 28)
- 450 pagine
- 750 illustrazioni a colori e numerose tabelle

È risaputo che la conoscenza anatomica è la base non solo della interpretazione della patologia del sistema muscolo-scheletrico ma anche e soprattutto il preliminare indispensabile della chirurgia. Questo volume non si presenta come un classico trattato di anatomia: qui sono presenti immagini di splendide ed accurate preparazioni anatomiche come raramente è possibile vedere. E non è un caso che disegni anatomici esplicativi siano poco presenti nell'opera, in quanto non indispensabili, poiché le immagini delle preparazioni sono di una chiarezza sorprendente. Il tutto è corredato da un testo agile e sintetico in cui la descrizione anatomica è integrata da nozioni di embriologia ed anatomia funzionale con una funzione didattica esemplare.

Ritengo che il volume possa risultare di particolare utilità non solo per lo studente ma anche per il chirurgo, che qui potrà trovare un valido aiuto nella pratica quotidiana.

Ed un ulteriore riconoscimento all'eccezionalità dell'opera è il fatto della sua acquisizione da parte dall'American Academy of Orthopaedic Surgeons e della pubblicazione sotto la sua egida dopo l'apparizione dell'edizione originale in lingua spagnola.

È per me un piacere, quindi, poter presentare questa opera nella sua edizione italiana, non solo agli specialisti ortopedici ma a tutti coloro che debbano ad ogni livello affrontare le problematiche del sistema muscolo-scheletrico.

CARLO FABBRICIANI

Direttore della Clinica Ortopedica
Università Cattolica del "S. Cuore", Roma

Con CD allegato



OTTOBRE 2009

Prezzo di listino euro 180,00
Prezzo scontato euro 160,00

Verduci Editore

Via Gregorio VII, 186 – 00165 Roma
Tel. 06.393.752.24 – Fax 06.63.85.672

E-mail: info@verduci.it
<http://www.verduci.it>



Hyalubrix

Acido ialuronico Fidia ad elevato peso molecolare

**Viscosupplementazione
biologica**



Helping people stay healthy

Fidia farmaceutici S.p.A. Via Ponte della Fabbrica, 3/A - 35031 Abano Terme (PD) - Italy - Tel. ++39 049 8232111 - Fax ++39 049 810653

www.fidiapharma.com