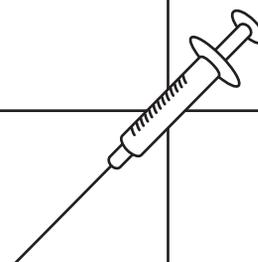


# Sommario



■ Editoriale: L'arcano della viscosupplementazione: ..... negletta nelle raccomandazioni eppure evidentemente efficace nella pratica clinica <i>A. Migliore, S. Tormenta</i>	3
■ Rassegna di articoli internazionali ..... <i>A cura di: F. Giovannangeli, E. Bizzi, A. Migliore</i>	5
– Efficacy of Intra-articular Steroid Injection in Patients ..... with Femoroacetabular Impingement <i>Park JS, Jang YE, Nahm FS, Lee PB, Choi EJ</i>	5
– Intra-articular treatment of osteoarthritis knee with polynucleotides: ..... a pilot study with medium-term follow-up <i>Saggini R, Di Stefano A, Cavezza T, Saladino G, Bellomo RG</i>	5
– Intra-articular local anesthesia: can it reduce pain related to MR or CT arthrography of the shoulder? ..... <i>Choo HJ, Lee SJ, Kim DW, Choi SJ, Lee IS</i>	6
– Arthroscopic debridement compared to intra-articular steroids in treating degenerative medial meniscal tears ..... <i>Vermesan DI, Prejbeanu R, Laitin S, Damian G, Deleanu B, Abbinante A, Flace P, Cagliano R</i>	6
– A Patient with Fatal Necrotizing Fasciitis following the Use of Intra-Articular Sodium ..... Hyaluronate Injections: A Case Report <i>Virupannavar S, Guggenheim C</i>	7
– Augmented pain behavioural responses to intra-articular injection of nerve growth factor ..... in two animal models of osteoarthritis. <i>Ashraf S, Mapp PI, Burston J, Bennett AJ, Chapman V, Walsh DA</i>	7
– Evaluation of the effects of dexketoprofen trometamol on knee joint: an in vivo & in vitro study..... <i>Sagir O, Sunay FB, Yildirim H, Aksoz E, Ozaslan S, Koroglu A, Aydemir T, Ulusal AE, Kockar F</i>	8
– Effectiveness of imaging-guided intra-articular injection: a comparison study between ..... fluoroscopy and ultrasound <i>Furtado RN, Pereira DF, Luz KR, Santos MF, Konai MS, Mitraud SD, Rosenfeld A, Fernandes AD, Natour J</i>	8
– Necrotizing fasciitis after shoulder mobilization and intra-articular infiltration with betametasone ..... <i>Bento-Rodrigues J, Judas F, Pedrosa Rodrigues J, Oliveira J, Simões P, Lucas F, Pais Lopes</i>	9
– Use of ultrasound-magnetic resonance image fusion to guide sacroiliac joint injections: ..... a preliminary assessment. <i>Zacchino M, Almolla J, Canepari E, Merico V, Calliada F</i>	9
– Viscosupplementation of the ankle: A prospective study with an average follow-up of 45.5 months..... <i>Lucas Y Hernandez J, Darcel V, Chauveaux D, Laffénêtre O</i>	10
– Intra-articular hyaluronic Acid as treatment in elderly and middle-aged patients with knee osteoarthritis ..... <i>Uçar D, Dıraçoğlu D, Süleyman T, Capan N</i>	11
– Intra-articular fate of degradable poly(ethyleneglycol)-hydrogel microspheres ..... as carriers for sustained drug delivery. <i>Bédouet L, Pascale F, Moine L, Wassef M, Chegediban SH, Nguyen VN, Bonneau M, Labarre D, Laurent A</i>	11
– Safety of intra-articular hip injection of hyaluronic acid products by ultrasound guidance: ..... an open study from ANTIAGE register. <i>Migliore A, Tormenta S, Laganà B, Piscitelli P, Granata M, Bizzi E, Massafra U, Giovannangeli F, Maggi C, De Chiara R, Iannesi F, Santilippo A, Camminiti M, Pagano MG, Bagnato G, Iolascon G</i>	11
– Intra-articular methylprednisolone acetate injection at the knee joint and the hypothalamic- ..... pituitary-adrenal axis: a randomized controlled study. <i>Habib G, Jabbour A, Artul S, Hakim G</i>	12
– Long-term detection of human adipose-derived mesenchymal stem cells ..... after intra-articular injection in SCID mice. <i>Toupet K, Maumus M, Peyrafitte JA, Bourin P, van Lent PL, Ferreira R, Orsetti B, Piroton N, Casteilla L, Jorgensen C, Noël D</i>	13
– Platelet-rich plasma (PRP) injections as an effective treatment for early osteoarthritis..... <i>Jang SJ, Kim JD, Cha SS</i>	13
– Palpation versus ultrasound-guided corticosteroid injections and short-term effect in the ..... distal radioulnar joint disorder: a randomized, prospective single-blinded study. <i>Nam SH, Kim J, Lee JH, Ahn J, Kim YJ, Park Y</i>	13
– Ultrasound versus palpation guidance for intra-articular injections in patients ..... with degenerative osteoarthritis of the elbow. <i>Kim TK, Lee JH, Park KD, Lee SC, Ahn J, Park Y</i>	14
■ Abstracts dei Posters accettati al Congresso ISIAT, ..... Barcellona, 3-5 Ottobre 2013	18

## 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

**S. DENARO**

Medicina Fisica e Riabilitativa, Siracusa

**F. DI STANI**

Neurologia, Roma

**G.F. FERRACCIOLI**

Reumatologia, Roma

**C. FOTI**

Medicina Fisica e Riabilitativa, Roma

**F. GIOVANNANGELI**

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

**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**

*Segretario di Redazione*

**FEDERICO MIGLIORE**

**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 valutare 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 Giugno 2014 Da: Litotipografia Gallia, Ponte Galeria - Roma (Italia) — ISSN 2037-1977

**A.N.T.I.A.G.E. ONLUS**

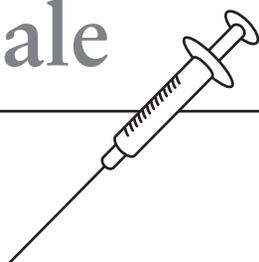
ASSOCIAZIONE NAZIONALE PER LA TERAPIA INTRA-ARTICOLARE DELL'ANCA CON GUIDA ECOGRAFICA

[www.antiagefbf.it](http://www.antiagefbf.it)

## 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](mailto:Info@verduci.it) - <http://www.verduci.it>

# Editoriale



## **L'arcano della viscosupplementazione: negletta nelle raccomandazioni eppure evidentemente efficace nella pratica clinica**

Lo scorso ottobre si è svolta a Barcellona la seconda edizione dell'ISIAT (International Symposium of Intra-Articular Therapy), unico evento internazionale dedicato esclusivamente alla Terapia Infiltrativa, durante il quale i migliori esperti internazionali hanno avuto la possibilità di confrontarsi su una serie di temi quali i nuovi approcci per la terapia infiltrativa, la complessa gestione del dolore, le diverse terapie a confronto, nonché sul ruolo svolto dall'ecografia nella terapia infiltrativa intra-articolare.

Durante il Simposio il Technical Expert Panel dell'ISIAT (TEP), composto da Migliore (Italia), Raman (UK), Chevalier (Francia), Herrero (Spagna) e Petrella (Canada) ha formulato una serie di suggerimenti riguardo le recenti raccomandazioni internazionali sull'utilizzo dell'acido ialuronico in corso di osteoartrosi. Come è noto le recenti raccomandazioni di AAOS, ACR e OARSI hanno espresso dei giudizi non favorevoli riguardo l'efficacia della viscosupplementazione (VS) nel ginocchio artrosico.

Nella fattispecie, l'AAOS ritiene, con raccomandazione di grado "forte", che la VS non sia raccomandata. La revisione delle linee guida dell'ACR ha condotto gli esperti all'impossibilità di raccomandare la VS, eccetto in casi isolati, data la mancanza di dati certi di efficacia da parte degli studi randomizzati e controllati. Più recentemente le ultime linee guida della OARSI sul management dei pazienti affetti da OA del ginocchio riportano con una classificazione di incertezza "uncertain" l'uso della VS. Il termine "uncertain" viene usato per evidenziare la mancanza di dati. Inoltre, vengono avanzati problemi di sicurezza derivanti dagli stessi studi, anche se con basso livello di evidenza.

Non poche sono state le voci di disaccordo espresse dalla comunità scientifica e clinica riguardo le suddette raccomandazioni. Molte criticità sono state avanzate, in particolare: metodologia scorretta, basso livello di evidenza, inappropriata selezione degli studi e, non ultimo, conflitti di interesse. Riportiamo gli otto punti principali discussi ed evidenziati dal TEP dell'ISIAT:



Alberto Migliore, MD



Sandro Tormenta, MD

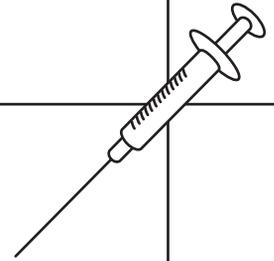
- 1) Essendo l'artrosi una patologia cronica, sarebbe necessario considerare i dati provenienti dai RCT unitamente a quelli provenienti dai registri, in quanto i dati ottenuti dal follow-up a breve termine degli studi randomizzati controllati (sei mesi) non possono rappresentare in modo completo la complessità della risposta alla VS in termini di efficacia e sicurezza in tale malattia.
- 2) Dovrebbero essere presi in considerazione solo studi con un forte Level of Evidence, e la loro forza dovrebbe essere considerata durante l'analisi dei dati, particolarmente nel caso degli effetti collaterali.
- 3) È necessario stabilire soglie comuni per l'efficacia e la sicurezza, dati essenziali per confrontare i trattamenti. Ad esempio non può essere usata come sufficiente una determinata soglia per il paracetamolo e la stessa soglia essere poi considerata insufficiente per la VS.
- 4) È essenziale la valutazione di "hard outcome", quale il ritardo o l'arresto della progressione del danno strutturale nel corso della malattia e/o il rate di pazienti che esitano in chirurgia protesica.
- 5) Nei RCT, il placebo dovrebbe essere attentamente considerato, in quanto l'uso di soluzione fisiologica è in grado di alterare l'ambiente intra-articolare e di avere una discreta efficacia sui sintomi a breve termine. Negli studi *placebo controlled* dovrebbe essere eseguita, come autentico placebo, una finta iniezione ovvero l'inserimento e la retrazione dell'ago senza l'introduzione di alcun prodotto.
- 6) Particolare attenzione deve essere rivolta ad individuare i diversi fenotipi artrosici che potrebbero rispondere in modo diverso alla VS.
- 7) La valutazione della *compliance* e degli effetti collaterali a lungo termine dei diversi approcci terapeutici è fondamentale per una corretta pratica clinica.
- 8) La valutazione farmaco-economica (effetti collaterali, necessità di sostituzione protesica, utilizzo di farmaci concomitanti, riduzione dell'uso di FANS o necessità di assistenza) dovrebbe essere valutata sul lungo termine.

Gli studi futuri sull'uso intra-articolare dell'acido ialuronico dovrebbero tener conto dei precedenti punti per essere più aderenti alla realtà clinica e farmacoeconomica.

Queste osservazioni in modo più esteso sono in corso di pubblicazione internazionale su rivista scientifica con un articolo dal titolo "*The discrepancy between recommendations and clinical practice for viscosupplementation in osteoarthritis: mind the gap!*"

Alberto Migliore, MD  
Sandro Tormenta, MD

# Rassegna di articoli internazionali



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

## **Korean J Pain. 2013 Apr;26(2):154-9.**

Efficacy of Intra-articular Steroid Injection in Patients with Femoroacetabular Impingement.

*Park JS, Jang YE, Nahm FS, Lee PB, Choi EJ.*

L'Impingement femoro-acetabolare (FAI) nasce da anomalie morfologiche tra il femore prossimale e l'acetabolo. Tale sindrome induce precoci alterazioni degenerative a carico dell'articolazione dell'anca. I pazienti affetti da FAI lamentano dolore e limitazione nei movimenti a livello dell'anca ma, ad oggi, non sono state ancora stabilite precise linee guida per il trattamento di tale patologia. Nonostante la terapia farmacologica, il trattamento riabilitativo di supporto e le procedure chirurgiche siano state ampiamente utilizzate nel trattamento del FAI, l'efficacia di questi trattamenti risulta ancora limitata. In questo lavoro vengono riportati i casi clinici di 3 pazienti affetti da FAI e trattati con infiltrazione intra-articolare di 5 ml di ropivacaina 0,75% e 40 mg di triamcinolone, due delle quali effettuate con l'ausilio della guida fluoroscopica ed una con quella ecografica. I pazienti sono stati valutati in termini di VAS, OHS (Oxford Hip score) e satisfaction scores a 2, 4, 8 e 12 settimane dalla procedura infiltrativa. A tre mesi di follow-up il dolore è risultato ridotto e la funzionalità migliorata in tutti e tre i pazienti. Gli autori concludono che l'infiltrazione intra-articolare di steroidi potrebbe essere un trattamento efficace in questa patologia dell'anca. Tuttavia sottolineano la necessità di ulteriori ricerche al fine di individuare nuovi trattamenti e di definire un algoritmo basato sull'evidenza per il trattamento di tale patologia.

*Infatti si tratta di una casistica molto limitata e di un follow-up molto breve, inoltre particolare attenzione deve essere attribuita alla stadiazione del FAI; alcuni trattamenti possono essere efficaci in alcune fasi del processo evolutivo del FAI e non in altri.*

## **J Biol Regul Homeost Agents. 2013 Apr-Jun;27(2):543-9.**

Intra-articular treatment of osteoarthropaty knee with polynucleotides: a pilot study with medium-term follow-up.

*Saggini R, Di Stefano A, Cavezza T, Saladino G, Bellomo RG.*

L'artrosi del ginocchio è una delle principali cause di disabilità nella popolazione anziana. Molte terapie vengono oggi utilizzate nella terapia dell'artrosi, di tipo non-farmacologico, farmacologico, integratori orali o trattamenti topici, poichè un trattamento realmente efficace non è ancora disponibile. La Viscosupplementazione rappresenta una opzione terapeutica valida per ridurre il dolore associato alla gonartrosi migliorando la funzionalità delle articolazioni colpite. Sono molti i report presenti in letteratura sul profilo di efficacia e sicurezza dell'acido ialuronico in corso di artrosi del ginocchio, ma l'efficacia dell'acido ialuronico intra-articolare rimane controversa. Infatti, diversi studi clinici hanno dimostrato un effetto modificante la malattia per l'acido ialuronico, ma le meta-analisi successive hanno presentato risultati contrastanti sulla sua efficacia; ciò è dovuto a differenze nella scelta dei trials inclusi, negli outcomes scelti e nella lunghezza del follow-up. Il trattamento intra-articolare ideale per l'artrosi non dovrebbe solo fornire una protezione meccanica della superficie cartilaginea, ma anche ripristinare l'omeostasi dei condrociti ripristinando il micro-ambiente articolare fisiologico e fornendo nutrienti. In questa prospettiva è stato sviluppato un presidio medico innovativo costituito da polinucleotidi (Condrotide). Lo scopo di questo studio è stato quello di verificare l'efficacia a 2 mesi di infiltrazioni intra-articolari di Condrotide in termini di sollievo dal dolore e miglioramento della funzionalità articolare nei pazienti con artrosi di ginocchio con condropatia di grado III o IV. Novantacinque soggetti (33 uomini, 62 donne), di età compresa tra 53 e 80 anni, sono stati inclusi nello studio tra maggio 2011 e luglio 2012. Tutti i soggetti hanno ricevuto infiltrazioni intra-articolari di Condrotide e sono stati valutati mediante il Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), la scala NRS per la val-

utazione del dolore e la misura del range di movimento (ROM). In tutti i soggetti un miglioramento significativo è stato osservato nel KOOS score a 60 giorni. La media globale del dolore è diminuita in entrambi i gruppi, come anche è stato osservato un miglioramento nel range di movimento. Questi risultati dimostrano che la somministrazione intra-articolare di nucleotidi in soggetti con severa gonartrosi e condropatia può essere raccomandato poiché è in grado di migliorare nel breve e medio termine i sintomi e la funzionalità articolare con un conseguente miglioramento della qualità di vita.

*Certamente ulteriori studi saranno necessari per comprendere meglio in quale fase di malattia i polinucleotidi funzionano meglio e la loro efficacia rispetto al trattamento convenzionale di viscosupplementazione con acido ialuronico, se superiore, equivalente o inferiore.*

**AJR Am J Roentgenol. 2013 Apr;200(4):860-7.**

Intra-articular local anesthesia: can it reduce pain related to MR or CT arthrography of the shoulder?

*Choo HJ, Lee SJ, Kim DW, Choi SJ, Lee IS.*

L'obiettivo di questo studio era di valutare in modo prospettico se l'anestesia intra-articolare potesse ridurre il dolore dopo artro-TC o -RMN della spalla. 120 pazienti sottoposti ad artro-TC o RM della spalla sono stati randomizzati in due gruppi: il gruppo di studio (n = 60), sottoposto ad infiltrazione intra-articolare di mezzo di contrasto e anestetico locale (2 % mepivacaina) e il gruppo di controllo (n = 60), sottoposto ad infiltrazione di solo mezzo di contrasto. Il livello di dolore di ogni paziente è stato valutato al basale, subito e dopo 2 ore, 1 giorno, e due giorni dall'infiltrazione, utilizzando una scala analogica visiva o una scala di valutazione verbale. È stato inoltre calcolato il punteggio netto del dolore in ciascuna fase. Il decorso del dolore e il punteggio netto di dolore sono stati confrontati tra i gruppi di studio e di controllo per misure ripetute dell'analisi di varianza. Dopo che i pazienti sono stati divisi in sottogruppi in base a fattori -paziente o -procedura correlati, l'efficacia dell'anestetico locale somministrato per via intra-articolare è stata valutata in ciascun sottogruppo. Il decorso del dolore ha mostrato un andamento quadratico e non è risultato significativamente differente tra i due gruppi. Il punteggio netto del dolore, inoltre, non è risultato significativamente differente tra i due gruppi. Nessun sottogruppo ha mostrato una efficacia dell'anestetico locale intra-articolare significativamente differente tra i due gruppi. I risultati emersi mostrano che l'anestesia locale intra-articolare non sembra efficace nella gestione del dolore secondario ad artrografia.

**Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013 Dec;17(23):3192-6.**

Arthroscopic debridement compared to intra-articular steroids in treating degenerative medial meniscal tears.

*Vermesan D, Prejbeanu R, Laitin S, Damian G, Deleanu B, Abbinante A, Flace P, Cagiano R.*

Nella maggior parte dei casi di gonartrosi iniziale, ai difetti condrali evidenziabili alla RMN si accompagnano lesioni degenerative del menisco mediale. È quindi difficile determinare se i sintomi siano causati dall'instabilità meniscale o dall'artrosi, con conseguente mancanza di un chiaro orientamento terapeutico. Gli autori hanno quindi voluto valutare e mettere a confronto il miglioramento clinico ottenuto in seguito a meniscectomia artroscopica rispetto alla somministrazione intra-articolare di corticosteroidi nel trattamento di lesioni meniscali in presenza di artrosi del compartimento mediale del ginocchio. Sono stati inclusi 120 casi (114 pazienti) di gonalgia non traumatica che presentavano alla RMN lesioni degenerative del compartimento mediale (cartilagine e menisco) e sono stati randomizzati a ricevere una infiltrazione intra-articolare di steroidi (1 ml di betametasona in 4 ml di lidocaina 1%) o debridement artroscopico. È stata valutata la correlazione tra BMI, età, sesso, RMN, aspetto intra-operatorio del menisco e della cartilagine e miglioramento clinico mediante Oxford Knee Score pre-operatorio, un mese e un anno dall'intervento. Ad un mese di follow-up è stato osservato un miglioramento significativo degli scores in tutti i casi esaminati; il gruppo sottoposto ad artroscopia ha mostrato i risultati migliori in termini di miglioramento dei sintomi. Ad un anno, tale miglioramento è stato mantenuto nel 79 % delle ginocchia del gruppo sottoposto ad artroscopia e nel 61 % del gruppo sottoposto ad infiltrazione intra-articolare di steroidi. Ad un mese, i sintomi si sono ripresentati in 12 pazienti del gruppo steroidi ed in 7 del gruppo artroscopia. Sesso ed età non hanno mostrato correlazione con il trattamento, mentre l'estrusione del menisco, l'edema osseo, la durata dei sintomi clinici, l'obesità ed un basso punteggio preoperatorio si sono rivelati fattori prognostici negativi. Secondo gli autori dai dati emersi, le lesioni meniscali mediali in presenza di artrosi, sembrano beneficiare solo marginalmente del debridement artroscopico e delle iniezioni intra-articolari di steroidi nel breve periodo.

**Case Rep Med. 2013;2013:531794.**

A Patient with Fatal Necrotizing Fasciitis following the Use of Intra-Articular Sodium Hyaluronate Injections:

A Case Report.

*Virupannavar S, Guggenheim C.*

L'artrosi, malattia degenerativa delle articolazioni, è una delle cause principali di disabilità in tutto il mondo. La viscosupplementazione con acido ialuronico intra-articolare viene utilizzata come opzione terapeutica conservativa nel dolore in corso di gonartrosi sintomatica. In generale, la letteratura ha mostrato un eccellente profilo di sicurezza di questa modalità di trattamento. In questo case report gli autori descrivono il caso di una donna di 63 anni affetta da gonartrosi che era stata sottoposta ad una singola infiltrazione di corticosteroidi senza risoluzione dei sintomi e che nei successivi cinque anni aveva effettuato cicli di terapia infiltrativa con acido ialuronico (Hyalgan) con beneficio. La paziente presentava in anamnesi un carcinoma mammario duttale per cui aveva effettuato linfettomia e terapia radiante nei 5 anni precedenti a questa ospedalizzazione. La paziente era in remissione fino ai 4 mesi precedenti all'ospedalizzazione, quando le veniva diagnosticata una recidiva del K mammario trattata con mastectomia, svuotamento ascellare ed un ciclo di chemioterapia. Durante il corso del ciclo infiltrativo con Hyalgan ed esattamente 5 giorni dopo l'ultima infiltrazione la paziente si è ripresentata in ospedale lamentando dolore a carico del ginocchio sinistro così intenso da svegliarla la notte e riferendo di aver notato inizialmente una piccola zona eritematosa a livello del cavo popliteo che nel corso delle ore successive si è rapidamente espansa con successiva comparsa di tumefazione che si estendeva dalla coscia alla regione prossimale della gamba. Dall'arrivo in ospedale il quadro si era esteso fino alla piega glutea e alla regione inguinale. La TC dell'estremità inferiore sinistra mostrava gas libero a livello della muscolatura adduttorica e posteriormente e superiormente alla tuberosità ischiatica. Dati i sintomi aggressivi, la paziente è stata immediatamente sottoposta ad intervento chirurgico per un esteso debridement e amputazione del trocantere. In terapia intensiva è stata poi sottoposta a terapia con antibiotici ad ampio spettro per shock settico secondario alla fascite necrotizzante dell'arto inferiore sinistro, che aveva colpito sia il compartimento posteriore che anteriore. Nei successivi tre giorni, ha sofferto di insufficienza multiorgano che ha richiesto l'emodialisi. La paziente è deceduta 20 giorni dopo l'ultima chemioterapia, 13 giorni dopo l'ultima iniezione Hyalgan, e 7 giorni dopo l'insorgenza della fascite necrotizzante. Nonostante la rarità di eventi avversi, l'infiltrazione intra-articolare di sodio ialuronato può determinare l'insorgenza di infezioni pericolose per la vita. Gli autori raccomandano di eseguire l'infiltrazione seguendo tutte le accortezze di asepsi, porgendo particolare attenzione ai soggetti immunodepressi, data la maggiore probabilità di infezione. Ulteriori studi dovrebbero essere eseguiti esaminando l'incidenza di eventi avversi a seguito di tali iniezioni in pazienti immunodepressi, in quanto le implicazioni pratiche di questi studi potrebbero essere cruciali per la corretta gestione di tali pazienti.

**Ann Rheum Dis. 2013 Jul 13 [Epub ahead of print].**

Augmented pain behavioural responses to intra-articular injection of nerve growth factor in two animal models of osteoarthritis.

*Ashraf S, Mapp PI, Burston J, Bennett AJ, Chapman V, Walsh DA.*

Il Nerve Growth Factor (NGF) è un promettente target analgesico, particolarmente per il trattamento dell'artrosi (OA), patologia per la quale le attuali terapie risultano inadeguate nel controllo dei sintomi. Gli Autori hanno ipotizzato che il dolore in corso di OA sia principalmente mediato dal NGF. Il dolore evocato dal NGF è stato confrontato in due modelli animali di roditori affetti da OA, ed i possibili meccanismi alla base delle alterate risposte al dolore sono stati esaminati. L'artrosi di ginocchio è stata indotta mediante resezione meniscale (MNX) o iniezione intra-articolare di iodoacetato monosodico (MIA). Una volta stabilitasi la patologia artrosica (giorno 20), è stato valutato il dolore (asimmetria degli arti posteriori al carico e soglie di ritiro meccanico della zampa posteriore) evocato dall'iniezione intra-articolare di NGF (10 µg). I possibili meccanismi alla base dell'alterato comportamento di risposta al dolore indotto da NGF sono stati esplorati mediante il pretrattamento con indometacina, la valutazione istopatologica di sinovite, e la rtPCR per l'espressione del Recettore NGF (recettore tropomiosin chinasi (TRK) -A) a livello dei gangli spinali dorsali (DRG). Sia i modelli MIA che i modelli MNX di OA hanno mostrato un ridotto carico omolaterale, lieve sinovite e maggiore espressione di TRK-A a livello dei gangli spinali dorsali. L'infiltrazione di NGF nel ginocchio artrosico ha determinato una maggiore asimmetria degli arti posteriori al carico quando paragonata con l'infiltrazione dello stesso NGF nel ginocchio non- artrosico. Tuttavia, le soglie di ritiro meccanico della zampa posteriore non sono risultate ulteriormente diminuite dal NGF. Il pretrattamento con indometacina ha attenuato l'asimmetria di carico e inver-

tito l' up-regulation dell'mRNA del TRK-A. Il ginocchio artrosico si è dimostrato più sensibile al dolore indotto dal NGF rispetto al ginocchio non artrosico. Gli autori ipotizzano che i prodotti della ciclo-ossigenasi potrebbero contribuire ad aumentare l'espressione del TRK-A durante lo sviluppo dell'artrosi, e determinare il conseguente aumento della sensibilità al NGF. Trattamenti volti a ridurre la sensibilità al NGF potrebbero avere quindi un ruolo importante nel controllo del dolore in corso di osteoartrosi.

**Indian J Med Res. 2013 Dec;138(6):912-8.**

Evaluation of the effects of dexamethasone on knee joint: an in vivo & in vitro study.

*Sagir O, Sunay FB, Yildirim H, Aksoz E, Ozaslan S, Koroglu A, Aydemir T, Ulusal AE, Kockar F.*

Le infiltrazioni intra-articolari (IA) di anestetici locali e farmaci antinfiammatori non-steroidi (FANS) sono una procedura semplice ed efficace nel controllo dell'analgia post-operatoria, ma alcuni di essi hanno effetti tossici sul tessuto sinoviale e sulla cartilagine. Il Dexamethasone trometamolo è una molecola, derivato dell'acido propionico, appartenente alla classe dei farmaci antinfiammatori non-steroidi (FANS), con un migliore effetto in termini di analgesia e sicurezza. Questo studio è stato effettuato per determinare la possibile tossicità del dexamethasone sulla cartilagine articolare e sulla sinovia del ginocchio, valutata in vitro e in vivo. 41 ratti Sprague-Dawley sono stati anestetizzati con ketamina, e suddivisi nei seguenti gruppi: Gruppo I (n = 35) sottoposti ad infiltrazioni intra-articolari di 0,25 ml di dexamethasone trometamolo (Arveles®, I.E. Ulagay, Istanbul, Turkey) nel ginocchio destro; Gruppo II (n = 35, control group), sottoposti ad infiltrazione intra-articolare di 0,25 ml di soluzione fisiologica nel ginocchio sinistro degli stessi animali del gruppo I; Gruppo III (n = 6, sham operated group), sottoposti al solo inserimento dell'ago in articolazione senza somministrazione di alcuna sostanza. Sette animali sono stati sacrificati a 24, 48 ore e a 7, 14 e 21 giorni dalle iniezioni. La presenza di infiammazione è stata studiata mediante colorazione della sezione con Ematossilina eosina. I Condrociti primari sono stati isolati dalla cartilagine articolare dei ratti per lo studio in vitro. Le cellule sono state esposte a 0,25 ml di Dexamethasone trometamolo standard o a 0,25 ml di un mix di dexamethasone standard e medio in rapporto 1:1 per 15, 30, 45 e 60 minuti. La vitalità cellulare è stata determinata dal MTT (3-(4,5-dimetiltiazolo-2-yl)-2,5-difenil tetrazolio bromuro) 24, 48 e 72 h dopo il trattamento farmacologico. Non sono state osservate differenze statisticamente significative in termini istopatologici tra il dexamethasone trometamolo e la soluzione fisiologica (controllo) in tutti i time points dello studio in vivo. La proliferazione cellulare dei condrociti esposti al dexamethasone trometamolo è stata bloccata in tutti gli intervalli di tempo, rispetto al controllo. Nel gruppo Dexamethasone standard e medio, differenze significative sono state osservate solo 24 ore dopo l'esposizione durata 30 e 45 min. Gli autori concludono che la somministrazione intra-articolare di dexamethasone trometamolo a livello del ginocchio di ratto non ha determinato significativi cambiamenti istopatologici, ma la sua applicazione in vitro su una coltura di condrociti primari ha causato significativa citotossicità. Gli effetti del dexamethasone a diverse concentrazioni dovrebbero essere ulteriormente approfonditi in colture di condrociti sia animali che umani.

**Rev Bras Reumatol. 2013 Dec;53(6):476-482.**

Effectiveness of imaging-guided intra-articular injection: a comparison study between fluoroscopy and ultrasound.

*Furtado RN, Pereira DF, Luz KR, Santos MF, Konai MS, Mitraud SD, Rosenfeld A, Fernandes AD, Natour J.*

L'obiettivo del presente studio è stato quello di mettere a confronto l'efficacia della procedura infiltrativa intra-articolare effettuata con l'ausilio della guida ecografica con quella effettuata con guida fluoroscopica. Trattasi di uno studio prospettico effettuato su pazienti ambulatoriali afferenti alla Divisione di Reumatologia dell'Università di San Paolo (UNIFESP), Brasile, in cui è stata comparata l'efficacia a breve termine (4 settimane) di infiltrazioni intra-articolari effettuate con guida ecografica (US) e fluoroscopica (FCG), in pazienti affetti da sinoviti refrattarie al trattamento intra-articolare con corticosteroidi. Tutti i pazienti erano stati sottoposti ad infiltrazioni con triamcinolone esacetone (HT, 20mg/ml) a dosaggio variabile in base all'articolazione trattata (20-100 mg; 1-5 mL). L'articolazione dell'anca è stata sistematicamente trattata con HT 100 mg. Sono stati valutati un totale di 71 pazienti (52 donne, 18 uomini), con età media di 51.9 ± 13 anni, 47 pazienti (66.2%) erano in trattamento di fondo con DMARDs. Gli outcomes sono stati la VAS del dolore, la joint flexion, la percentuale di cambiamento nella joint flexion e il Likert scale score, valutati al basale e dopo 4 settimane dall'infiltrazione. L'analisi dell'intero campione (71 pazienti) e una sub-analisi sull'articolazione dell'anca (23 patients) hanno mostrato un miglioramento significativo in termini di VAS del dolore in en-

trambi i gruppi ( $p < 0.001$ ). L'analisi globale ha inoltre mostrato outcome migliori nel gruppo FCG in termini di joint flexion ( $p < 0.001$ ) e percentuale di cambiamento nella joint flexion se paragonato con il gruppo US. Al termine dello studio, il Likert scale score ha mostrato risultati migliori nel gruppo US rispetto al gruppo FCG ( $p < 0.05$ ). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata tra i gruppi per nessuno degli altri outcome. I dati sembrano evidenziare che le infiltrazioni intra-articolari effettuate con l'ausilio di una guida strumentale abbiano mostrato una buona efficacia a breve termine sul miglioramento del dolore in pazienti con diversi tipi di sinovite. Gli autori concludono che tuttavia, per il numero troppo alto di variabili, non è stato possibile evidenziare differenze significative in termini di efficacia tra i due gruppi.

*È nostra opinione che occorre avere sempre presente la direttiva EURATOM che proibisce l'uso di radiazioni nel caso ci siano tecniche alternative che non le impieghino, è il caso della ecografia. Inoltre la fluoroscopia impiega anche il mezzo di contrasto che diluisce il prodotto terapeutico iniettato e che potrebbe essere allergizzante.*

**Acta Med Port. 2013 Jul-Aug;26(4):456-9. Epub 2013 Aug 30.**

Necrotizing fasciitis after shoulder mobilization and intra-articular infiltration with betametasone.  
*Bento-Rodrigues J, Judas F, Pedrosa Rodrigues J, Oliveira J, Simões P, Lucas F, Pais Lopes.*

La Fascite necrotizzante è una infezione della fascia superficiale e del tessuto sottocutaneo, rapidamente progressiva, potenzialmente fatale, solitamente conseguente ad trauma cutaneo. La letteratura medica indica alcuni casi di fascite necrotizzante successivi a infiltrazioni intra-articolari, che spesso hanno portato a morte i pazienti. Questo report descrive il caso di un paziente di 55 anni, che presentava in anamnesi dislipidemia e diabete mellito di tipo II, affetto da spalla congelata destra e per tale motivo trattato con mobilizzazione della spalla e infiltrazione intra-articolare di corticosteroidi, che ha sviluppato una fascite necrotizzante sostenuta da *Staphylococcus epidermidis* a carico dell'arto superiore, 18 giorni dopo la terapia. Il percorso terapeutico è stato svolto in sala operatoria, con il paziente sedato ed in condizioni di asepsi. È stata effettuata una infiltrazione intra-articolare di xilocaina e soluzione salina (0.9%), seguita dalla mobilizzazione della spalla e dall'infiltrazione intra-articolare di betametasone 14mg/2ml. Il paziente è stato dimesso nella stessa giornata. 18 giorni dopo è tornato presentando febbre (37.9°C), dolore severo e tumefazione della spalla e arto superiore destro. Gli esami ematici hanno mostrato: PCR 22.03; leucociti 19800/μL; emoglobina 11.2 g/dl; Na 133 mmol/L, creatinina 0.78 mg/dl; glucosio 421 mg/dl. La TC ha mostrato tumefazione dei tessuti molli della spalla e del braccio, in particolar modo del tessuto muscolare, delineando formazioni non liquide con al loro interno multiple immagini con densità del gas. Venne diagnosticata una fascite necrotizzante e il paziente fu subito sottoposto a terapia antibiotica ev con imipenem/cilastatina 500/500 mg (8/8 ore) e ad intervento chirurgico di debridement e rimozione del tessuto compromesso. La coltura del tessuto ha evidenziato la presenza di *Staphylococcus epidermidis*. La terapia antibiotica è stata mantenuta fino alla dimissione del paziente, 23 giorni più tardi. A 6 mesi dall'intervento, il paziente riferiva un leggero dolore alla spalla, lievi parestesie a carico della mano e limitata mobilità della spalla (abduzione di 45°, extra-rotazione di 20°, intra-rotazione di 20°). Gli autori concludono che la fascite necrotizzante è una possibile complicanza delle infiltrazioni intra-articolari che quindi andrebbero sempre effettuate con cautela, particolarmente nei pazienti immunocompromessi, diabetici e obesi. Accertata la diagnosi di fascite necrotizzante, un trattamento chirurgico aggressivo e la terapia antibiotica andrebbero effettuate nel più breve tempo possibile al fine di salvare la vita al paziente.

**J Ultrasound. 2013 Jul 31;16(3):111-8. eCollection 2013.**

Use of ultrasound-magnetic resonance image fusion to guide sacroiliac joint injections: a preliminary assessment.  
*Zacchino M, Almolla J, Canepari E, Merico V, Calliada F.*

La compromissione dell'articolazione sacroiliaca è una delle cause di dolore cronico lombare. Le infiltrazioni intra-articolari di farmaci anestetici e/o steroidi sono correntemente effettuate nella pratica clinica sia a scopo diagnostico che terapeutico. Tuttavia, in ragione della complessità anatomica e funzionale di tale articolazione, una guida strumentale è sempre raccomandata nell'esecuzione della procedura infiltrativa. In questa ottica, una tecnica che unisca immagini ottenute da due differenti esami strumentali, potrebbe consentire di ridurre le limitazioni e migliorare i vantaggi ottenuti dalle due tecniche separatamente. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare la tecnica strumentale di fusione ecografia (US) – Risonanza Magnetica (RMN) nell'esecuzione di infiltrazioni intra-articolari a livello dell'articolazione

sacroiliaca. Sono state valutate 7 articolazioni sacroiliache in 6 pazienti con sospetta sacroileite (4 donne, 2 uomini; età media 59 anni; range 46-76 anni). 5 pazienti erano candidati alla termolisi con radiofrequenze, mentre un blocco nervoso terapeutico è stato effettuato nel sesto paziente. Nel sospetto di una sacroileite, i pazienti sono stati trattati con un ciclo di infiltrazioni ecoguidate a livello dell'articolazione sacro-iliaca di anestetici locali e steroidi (blocco nervoso terapeutico). Quando questa procedura determinava un sollievo dal dolore della durata inferiore ai 6 mesi, un secondo blocco diagnostico è stato eseguito sotto guida di fusione di immagini. Infatti, quando il blocco nervoso terapeutico non riesce a fornire un soddisfacente sollievo dal dolore, che si continua a ritenere proveniente dall'articolazione sacro-iliaca, il protocollo di trattamento evidence-based utilizzato dagli autori prevede la denervazione con radiofrequenza. Quest'ultima procedura, tuttavia, deve essere preceduta dal test del doppio blocco, che consiste in due infiltrazioni intra-articolari di anestetici locali, la prima con un farmaco a breve durata d'azione mentre la seconda (eseguita 1 settimana dopo la prima) con un prodotto ad azione prolungata. Il test è considerato positivo quando i pazienti riferiscono riduzioni di dolore di almeno l'80% (scala NRS), rispetto ai punteggi basali, con una durata compatibile con quella dell'anestetico locale utilizzato. In un paziente, la tecnica di fusione di immagini è stata utilizzata anche nella fase preliminare per guidare l'infiltrazione intra-articolare terapeutica. L'esame ecografico è stato eseguito con un trasduttore lineare 6-14 MHz (LOGIQ E9; GE Sanità, Milwaukee, WI, USA) con il paziente in posizione prona e le braccia incrociate sotto la testa. Precedentemente, ogni paziente era stato sottoposto ad una RMN (Siemens Magnetom Symphony 1.5T, Siemens, Erlangen, Germania). Utilizzando il "volume navigation system", gli autori hanno fuso le immagini tridimensionali ottenute dalla RMN con le immagini simultanee acquisite mediante ecografia, utilizzandole come guida per effettuare l'infiltrazione. In tutti i pazienti, l'accuratezza spaziale è stata considerata eccellente, con una registrazione di errore minore di 3 mm. Il blocco nervoso diagnostico ha determinato risultati positivi in tutti i pazienti con una riduzione del dolore dell'80 % (valutata mediante Numerical Rating Scale, NRS) rispetto al basale. Il paziente sottoposto a blocco terapeutico ha mostrato una completa risoluzione dei sintomi che si è mantenuta nel tempo. Non sono stati osservati eventi avversi. La fusione delle immagini US-MR nella procedura infiltrativa a carico dell'articolazione sacroiliaca è fattibile ed efficace, in accordo con i dati presenti in letteratura. Inoltre, l'utilizzo delle immagini tridimensionali della RMN consentono di eliminare i rischi legati all'utilizzo di radiazioni ionizzanti che normalmente vengono impiegate durante tali procedure.

**Orthop Traumatol Surg Res. 2013 Sep;99(5):593-9. Epub 2013 Jul 8.**

Viscosupplementation of the ankle: A prospective study with an average follow-up of 45.5 months.

*Lucas Y Hernandez J, Darcel V, Chauveaux D, Laffenêtre O.*

L'obiettivo di determinare sollievo dal dolore in corso di artrosi di caviglia e ritardare la necessità di sottoporsi ad un intervento chirurgico è difficilmente ottenuto dall'uso degli analgesici, che presentano una scarsa efficacia e non sono privi di effetti collaterali. Nel presente studio è stata valutata l'efficacia della viscosupplementazione, la presenza o meno di fattori predittivi di risposta al trattamento ed è stato proposto un protocollo terapeutico. Sono stati inclusi nello studio 18 pazienti (26 caviglie, età media 60 anni) affetti da artrosi di caviglia, di cui 7 erano stati in precedenza sottoposti a multipli cicli infiltrativi. I pazienti sono stati sottoposti ad un ciclo di 3 infiltrazioni intra-articolari di acido ialuronico ad alto peso molecolare (Synvisc® 6000 kD, 2 ml) effettuate a distanza di due settimane con l'ausilio della guida fluoroscopica. Un secondo ciclo poteva essere ripetuto a distanza di 12 mesi. I pazienti sono stati valutati a 4 e 12 mesi e successivamente annualmente attraverso l' AOFAS score e la soddisfazione del paziente. La media dell'AOFAS score è aumentata significativamente passando da  $61.8 \pm 15$  prima dell'infiltrazione a  $74.4 \pm 14.5$  e  $73.7 \pm 16.6$  a 4 e 12 mesi, rispettivamente. La media del follow-up è stata di 45.5 mesi ed il 73% dei pazienti è risultato essere soddisfatto o molto soddisfatto. Non sono stati osservati eventi avversi. Nei pazienti che hanno ricevuto più di un ciclo infiltrativo, la media tra due cicli è stata di 27.8 mesi (range 15-43). 5 pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico dopo una media di efficacia della viscosupplementazione di 27 mesi. I risultati di questo studio prospettico hanno dimostrato una efficacia significativa della viscosupplementazione ( $p < 0.05$ ) in pazienti affetti da artrosi di caviglia trattati con un protocollo di 3 infiltrazioni effettuate in media ogni 2 anni. Né l'eziologia né la severità del quadro artrosico si sono dimostrati predittivi di risposta al trattamento. Gli autori sostengono inoltre, l'importanza della guida di imaging, in questo caso fluoroscopica, nell'esecuzione di tale procedura.

**Open Rheumatol J. 2013 Jul 12;7:38-41.**

Intra-articular hyaluronic Acid as treatment in elderly and middle-aged patients with knee osteoarthritis.

*Uçar D, Dıraçoğlu D, Süleyman T, Capan N.*

L'artrosi è la patologia degenerativa articolare più comune legata all'età, coinvolge tutte le articolazioni costituite da cartilagine ialina. In termini di prevalenza e disabilità, l'articolazione del ginocchio è certamente la più interessata da tale patologia. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia di infiltrazioni intra-articolari di acido ialuronico in pazienti con artrosi di ginocchio in termini di dolore, funzionalità, soddisfazione del paziente, ad un mese e ad un anno dall'infiltrazione. Si tratta di uno studio prospettico randomizzato, in cui 172 pazienti affetti da gonartrosi sono stati sottoposti a tre infiltrazioni intra-articolari di HA (30 mg/2 ml) effettuate con cadenza settimanale. I pazienti con età superiore ai 65 anni sono stati arruolati nel "Gruppo di anziani" (n = 71) mentre quelli con età inferiore a 65 anni nel "Gruppo di mezza età" (n = 101). In entrambi i gruppi, il dolore a riposo ed in movimento è stato misurato mediante scala analogica visiva (VAS). Il Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index (WOMAC 5-point Likert 3.0) e la VAS sono stati utilizzati per analizzare il dolore, la rigidità, la disabilità e lo stato funzionale. Le valutazioni cliniche di efficacia e sicurezza è stata condotta al basale, un mese ed un anno dopo la terza infiltrazione. In entrambi i gruppi, l'analisi intra-group ha rivelato miglioramenti significativi dopo il ciclo infiltrativo, se paragonata con i valori pre-trattamento. A 12 mesi, nel Gruppo di mezza età, la VAS del dolore a riposo e in movimento, il WOMAC physical function ed il WOMAC pain sono risultati essere statisticamente inferiori, se paragonati ai valori pre-trattamento. Nel Gruppo di anziani, nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata a 12 mesi, rispetto ai valori basali. In conclusione, le infiltrazioni intra-articolari di HA sono efficaci sia nei pazienti anziani che in quelli di mezza età per quanto riguarda il dolore e lo stato funzionale nel breve periodo.

**Int J Pharm. 2013 Aug 24.**

Intra-articular fate of degradable poly(ethyleneglycol)-hydrogel microspheres as carriers for sustained drug delivery.

*Bédouet L, Pascale F, Moine L, Wassef M, Chegediban SH, Nguyen VN, Bonneau M, Labarre D, Laurent A.*

Microsfere degradabili (MS) per il rilascio farmacologico intra-articolare, composte da un core di glicole polietilene (PEG) contenente regioni degradabili costituite da corte sequenze di acido polilattico-co-glicolico (PLGA), chiamate PEG-hydrogel MS, sono state iniettate nell'articolazione della spalla di 12 pecore e messe a confronto con microsfere non degradabili prive di reticolo idrolizzabile valutando la loro localizzazione, degradazione e capacità infiammatoria. 50 mg di MS in 500 µL di soluzione salina sono stati iniettati nell'articolazione della spalla destra, mentre la sola soluzione salina nell'articolazione controlaterale. Gli animali sono stati poi sacrificati dopo 1 e 4 settimane dall'infiltrazione. Ad una settimana, in entrambi i gruppi (MS degradabili e non) le MS erano localizzate sotto il rivestimento sinoviale delle frange sinoviali collocate nella parte inferiore della spalla, mentre solo una frazione di particelle è rimasta nel liquido sinoviale. L'analisi istologica ad una e quattro settimane dopo l'infiltrazione ha mostrato intensa proliferazione delle cellule intorno alle MS non degradabili, intrappolate all'interno della sinovia. Al contrario, le PEG-idrogel MS erano circondate da un numero esiguo di cellule. La degradazione del PEG-idrogel MS all'interno della sinovia è risultata essere lenta e non completa dopo quattro settimane. I risultati ottenuti indicano che l'intrappolamento delle MS al di sotto del rivestimento sinoviale è indipendente dalla degradabilità del materiale, mentre le PEG-idrogel MS degradabili hanno mostrato un ridotto potere infiammatorio rispetto a quelle non degradabili. Le PEG-idrogel MS sembrerebbero offrire vantaggi superiori rispetto alle MS non degradabili come vettori per il rilascio del farmaco nel tessuto sinoviale, in ragione della minore intensità della reazione infiammatoria innescata a livello della sinovia.

**Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013 Jul;17(13):1752-9.**

Safety of intra-articular hip injection of hyaluronic acid products by ultrasound guidance:

an open study from ANTIAGE register.

*Migliore A, Tormenta S, Laganà B, Piscitelli P, Granata M, Bizzi E, Massafra U, Giovannangeli F, Maggi C, De Chiara R, Iannesi F, Sanfilippo A, Camminiti M, Pagano MG, Bagnato G, Iolascon G. .*

Dopo lo sviluppo della tecnica standardizzata "Migliore-Tormenta" per l'esecuzione delle infiltrazioni intra-articolari a carico dell'articolazione dell'anca sotto guida ecografica, al fine di potere effettuare infiltrazioni di acido ialuronico e steroidi nell'anca in modo routinario come per il ginocchio, molti centri italiani hanno iniziato ad usare nella comune pratica clinica questo trattamento. In questo lavoro retrospettivo, multicentrico e interdiscipli-

nare viene riportata la sicurezza di tale procedura in un'ampia casistica di pazienti. Sono stati inclusi nello studio pazienti affetti da artrosi radiologica dell'anca (Kellgren-Lawrence II-IV) secondo i criteri ARA, refrattari alla terapia medica. I pazienti posti sul lettino in posizione supina venivano sottoposti ad esame ecografico dell'articolazione mediante una sonda convex 3.5 MHz o lineare 7 MHz (ASTRO 256, Hitachi-Esaote, Genoa, Italy) a cui veniva applicato un device bioptico per l'inserimento dell'ago. L'approccio è stato quello anteriore parasagittale, lateralmente ai vasi femorali, evitati mediante la visualizzazione Color Doppler. Il trasduttore è stato allineato all'asse lungo del collo femorale, con visualizzazione anche dell'acetabolo e della testa femorale. L'infiltrazione è stata effettuata inserendo nella guida bioptica un ago spinale da 20 gauge (9 cm), mediante approccio antero-superiore. Quindi, utilizzando un software di guida bioptico real-time, l'ago è stato inserito nel recesso capsulare anteriore, a livello della testa femorale. Una volta arrivato a contatto con la testa del femore, l'ago è stato represso di 1 mm con successivo inserimento del farmaco e istantanea conferma ecografica del corretto posizionamento intra-articolare. Tale tecnica è stata utilizzata su 1906 pazienti per un totale di 4002 infiltrazioni di acido ialuronico, nel corso di un periodo di quattro anni. Gli acidi ialuronici utilizzati sono stati: Hyalgan, Hyalubrix, Jointex, Synvisc, Euflexxa e Intragel. Il trattamento è stato ben tollerato con rari effetti collaterali, esclusivamente locali. Non è stato riportato alcun evento avverso sistemico o infezione articolare. È stata osservata una sensazione transitoria di pesantezza e dolore locale della durata di 1-4 giorni. Nel 63% dei pazienti è stata osservata una durata da poche ore a un giorno, nel 17% da uno a quattro giorni e nel 20% da quattro a dieci giorni. Non sono state osservate differenze significative mettendo a confronto gli effetti collaterali nei pazienti sottoposti ad infiltrazione con diversi prodotti, suggerendo così che, in termini di sicurezza, i diversi acidi ialuronici presentano profili di sicurezza simili in pazienti selezionati. La sensazione dolorosa è risultata maggiore nei pazienti con grado radiologico di Kellgren-Lawrence I e IV, ma senza ottenere una significatività statistica mettendo a confronto il dolore riferito da pazienti categorizzati in base al diverso score radiologico. Il tempo impiegato per completare la procedura varia tra i 7 e i 10 minuti. Nessuna delle reazioni osservate ha determinato una impossibilità nello svolgimento delle attività quotidiane né ha richiesto di instaurare un trattamento. Dopo la procedura infiltrativa, quattro pazienti (< 0,1%, 1 trattato con Synvisc, 1 con Euflexxa, 1 con Hyalubrix e 1 con Jointex) hanno mostrato un rapido peggioramento sintomatico con intensificazione del dolore locale che è diventato continuo, ed è durato per oltre 10 giorni. A causa di sintomi persistenti, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una risonanza magnetica (MRI) dell'anca sintomatica, che ha dimostrato edema osseo della testa del femore. Dopo trattamento con clodronato intramuscolare tutti i pazienti hanno riferito un lento ma continuo miglioramento dei sintomi fino a risoluzione completa in due mesi con restituito ad integrum. È stato impossibile identificare i fattori predittivi, quali età, sesso, grado radiologico o prodotto utilizzato che potrebbero determinare l'insorgenza di tale evento. La conclusione degli autori è che l'infiltrazione intra-articolare effettuata sotto guida ecografica è una procedura sicura nel trattamento delle patologie reumatiche dell'anca.

**Clin Rheumatol. 2013 Aug 28.**

Intra-articular methylprednisolone acetate injection at the knee joint and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: a randomized controlled study.

Habib G, Jabbour A, Artul S, Hakim G.

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'effetto delle iniezioni intra-articolari di corticosteroidi (IACI), in particolare di metilprednisolone acetato (MPA) sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) in pazienti affetti da artrosi di ginocchio. 40 pazienti affetti da gonartrosi non responsivi alla terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei o alla terapia fisica sono stati randomizzati in due gruppi: Gruppo 1 (n = 20) è stato sottoposto ad IACI di Metilprednisolone acetato 80 mg, mentre il Gruppo 2 (n = 20, gruppo di controllo) ad infiltrazione di sodio ialuronato 60 mg/6 ml. Immediatamente prima e dopo 1, 2, 3, 4, e 8 settimane dall'infiltrazione i pazienti di entrambi i gruppi sono stati sottoposti a test di stimolazione con ACTH a basse dosi (1 µg). Le variabili demografiche, cliniche, di laboratorio e radiologiche sono state documentate in tutti i pazienti. Entrambi i criteri di incremento di cortisolo sierico < 7 µg/dl e livelli assoluti di < 18 mg/dl 30 min dopo il test di stimolazione con ACTH sono stati utilizzati per definire l'insufficienza surrenalica secondaria (SAI). Nel 25% dei pazienti del gruppo 1 è stata dimostrata una SAI, mentre nessuna insufficienza surrenalica è emersa nel gruppo 2 (p = 0,0471). La prima SAI è stata osservata a 2 settimane, mentre l'ultima a 4 settimane. Non è stata dimostrata alcuna correlazione tra la SAI e nessuna delle variabili demografiche, cliniche o di laboratorio. Una infiltrazione intra-articolare di metilprednisolone acetato di 80 mg a carico del ginocchio sembra indurre una SAI transitoria nel 25% dei pazienti, effetto che è stato osservato tra la seconda e la quarta settimana successiva al trattamento infiltrativo.

**Arthritis Rheum. 2013 Jul;65(7):1786-94.**

Long-term detection of human adipose-derived mesenchymal stem cells after intra-articular injection in SCID mice.  
*Toupet K, Maumus M, Peyrafitte JA, Bourin P, van Lent PL, Ferreira R, Orsetti B, Pirot N, Casteilla L, Jorgensen C, Noël D.*

Le cellule staminali mesenchimali (MSC) rappresentano uno strumento promettente per la terapia cellulare di diversi disturbi, tra cui le malattie osteoarticolari. Per tali applicazioni cliniche, l'infiltrazione intra-articolare (IA) di MSC potrebbe essere favorita per i livelli più elevati di sicurezza e di targeting di articolazioni specifiche. Sebbene la sicurezza della somministrazione endovenosa (IV) delle MSC è stata riportata in numerosi studi clinici, la sicurezza e la biodistribuzione delle MSC dopo infiltrazione IA non sono stati ancora valutati. L'obiettivo dello studio è quello di valutare la tossicità delle cellule staminali mesenchimali derivate da tessuto adiposo umano (AD-MSC), così come la loro biodistribuzione, dopo infiltrazione IA in topi SCID. Topi SCID sono stati sottoposti a somministrazione di AD-MSC per via IA o endovenosa. Diversi tessuti sono stati poi recuperati a differenti time point per la valutazione istologica o per l'analisi real-time polymerase chain reaction (PCR). Un saggio altamente sensibile è stato usato per controllare la distribuzione delle AD-MSC, sulla base della amplificazione di sequenze Alu umano-specifiche. Non è stata osservata alcuna tossicità in seguito alla somministrazione delle AD-MSC. La PCR ha rivelato una elevata sensibilità (1 AD-MSC umane/10 (5) cellule murine), con una vasta gamma lineare ( $1-5 \times 10^4$ )/10 (5) cellule murine). È importante sottolineare che il 15% delle AD-MSC iniettate IA erano rilevabili nell'articolazione per il primo mese e che il 1,5 % delle AD-MSC trapiantate nel lungo termine, lo erano per almeno 6 mesi. Le AD-MSC sono state osservate nelle articolazioni infiltrate e in aree di tessuto denominate nicchie staminali, quali il midollo osseo, il tessuto adiposo e muscolare. Questi dati incoraggiano gli studi sulla fattibilità e la sicurezza dell'utilizzo intra-articolare delle AD-MSCs umane nel trattamento delle malattie reumatiche.

**Eur J Orthop Surg Traumatol. 2013 Jul;23(5):573-80.**

Platelet-rich plasma (PRP) injections as an effective treatment for early osteoarthritis.  
*Jang SJ, Kim JD, Cha SS.*

Lo scopo dello studio è stato quello di analizzare il range di danno cartilagineo e della degenerazione femoro-rotulea (PFJ) in corso di artrosi (OA) e di determinare la durata dell'efficacia di infiltrazioni intra-articolari di plasma ricco di piastrine (PRP). Nello studio sono stati inclusi 65 soggetti affetti da gonartrosi trattati con infiltrazioni di PRP. I pazienti sono stati valutati a 1, 3, 6, 9, e 12 mesi dal trattamento mediante scala analogica visiva (VAS) e International Knee Documentation Committee (IKDC) score. È stato osservato un miglioramento clinico in termini di VAS score medio che è passato da 7.4 al basale a 4.2 a 6 mesi dal trattamento. Un miglioramento significativo è stato osservato anche in termini di IKDC score ( $P < 0.05$ ). I pazienti hanno riferito il ripresentarsi del dolore dopo circa 8 mesi dal trattamento. Il grado di degenerazione, in accordo con la classificazione di Kellgren-Lawrence, ha ridotto l'efficacia clinica del PRP ( $P < 0.05$ ) e ha determinato inoltre una più precoce ricomparsa dei sintomi ( $P < 0.05$ ). È stata inoltre dimostrata una correlazione negativa statisticamente significativa tra l'età del paziente e l'efficacia del PRP in termini di VAS score (pendenza = 0.1667) e IKDC score (pendenza = 1.3333). La presenza di degenerazione femoro-rotulea è in grado di determinare un outcome peggiore ( $P < 0.05$ ). I dati supportano che l'età avanzata e l'aumento della degenerazione determinano una efficacia ridotta del trattamento intra-articolare con PRP.

**Clin Rheumatol. 2013 Aug 11.**

Palpation versus ultrasound-guided corticosteroid injections and short-term effect in the distal radioulnar joint disorder: a randomized, prospective single-blinded study.  
*Nam SH, Kim J, Lee JH, Ahn J, Kim YJ, Park Y.*

Lo scopo dello studio è stato quello di condurre un trial randomizzato, prospettico, single-blind sull'efficacia a medio termine e sull'accuratezza della terapia infiltrativa, per i disordini dell'articolazione radio-ulnare distale (DRUJ), effettuata con guida ecografica o mediante sola palpazione della zona anatomica. 60 pazienti con patologia della DRUJ sono stati randomizzati in due gruppi. Gli Outcome primari sono stati valutati mediante Disability of the Arm, Shoulder, and Hand questionnaire (DASH) mentre i secondari hanno incluso il Verbal Numeric Pain Scale (VNS), Mayo Wrist Score modificato (MMWS), range di movimento (ROM), e tasso di accuratezza tra i due gruppi; 0.5 ml Omnipaque + 0.25 ml di lidocaina 1 % + triamcinolone 20 mg/0.5 ml (totale iniettato 1.25 ml) sono stati iniettati nello spazio articolare. L'efficacia è stata valutata mediante VNS, DASH, MMWS, e ROM passivo della DRUJ (supinazione, pronazione) al basale e a 1, 3, e 6 mesi dall'infil-

trazione. Dopo entrambe le procedure infiltrative, effettuate mediante guida ecografica e con la sola palpazione, è stata effettuata una radiografia per valutare se il materiale iniettato fosse stato realmente infiltrato a livello dello spazio articolare o a livello dei tessuti molli. Le infiltrazioni effettuate sotto guida ecografica hanno mostrato una accuratezza significativamente superiore (100 %) se confrontate con quelle eseguite con la sola palpazione (75.8 %). VNS, DASH, MMWS, e ROM sono migliorati a 1, 3, e 6 mesi in entrambi i gruppi. Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa in termini di outcome clinici tra i due gruppi. Lo studio ha dimostrato e confermato la superiorità della guida ecografica in termini di accuratezza ed una efficacia in termini di miglioramento del dolore delle iniezioni intra-articolari di corticosteroidi in pazienti affetti da patologia della DRUJ, che si mantiene per 6 mesi.

**J Clin Ultrasound. 2013 Jul 5.**

Ultrasound versus palpation guidance for intra-articular injections in patients with degenerative osteoarthritis of the elbow.

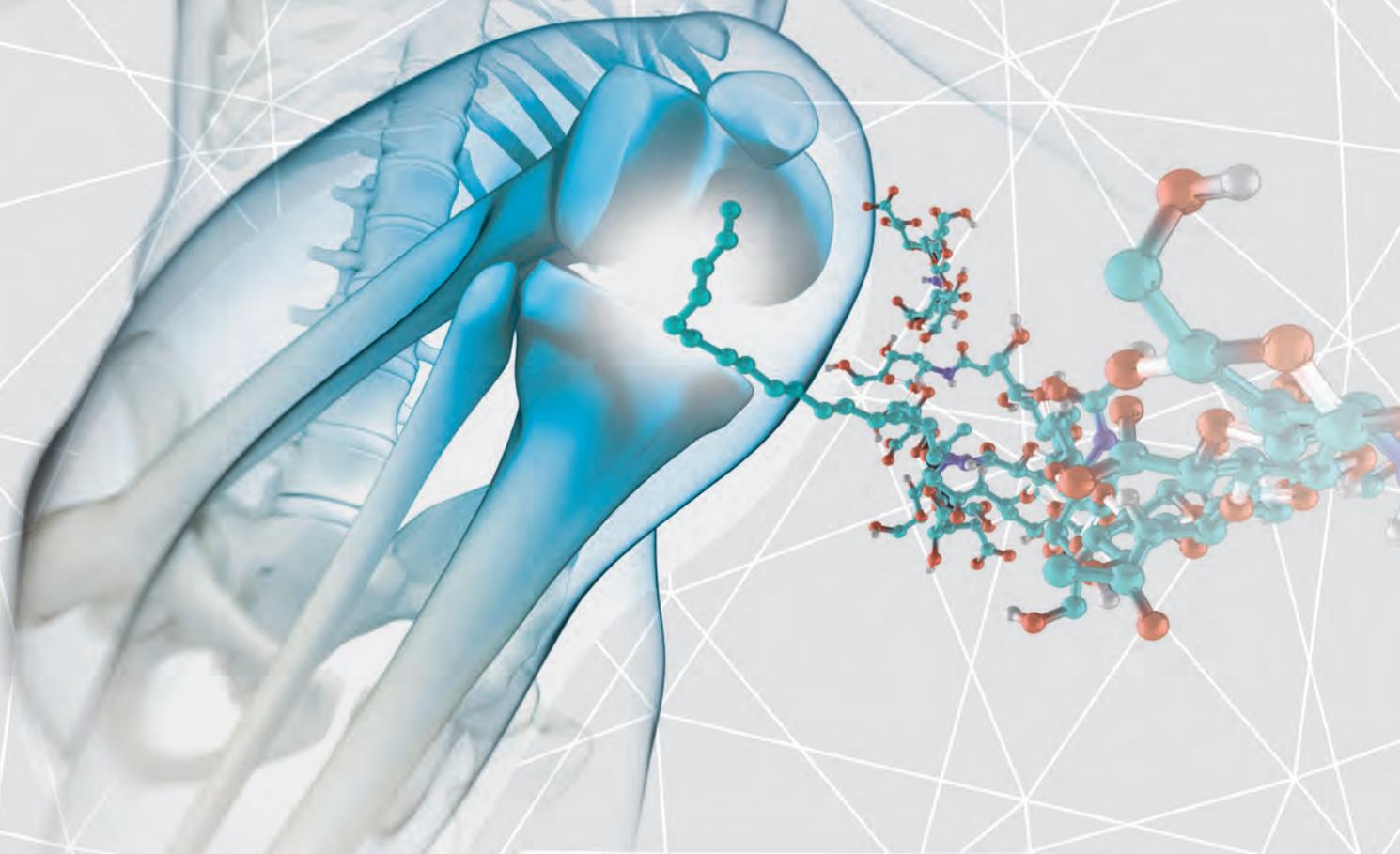
*Kim TK, Lee JH, Park KD, Lee SC, Ahn J, Park Y.*

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare il tasso di accuratezza delle infiltrazioni intra-articolari ecoguidate effettuate con approccio posteriore a livello del gomito. 80 pazienti affetti da artrosi del gomito, valutata sia clinicamente che radiograficamente, sono stati arruolati nello studio. Sono state effettuate infiltrazioni di un mezzo di contrasto (Iohexol) mediante guida ecografica (n = 40) e mediante sola palpazione (n = 40) a carico dell'articolazione del gomito e successivamente è stato effettuato un esame fluoroscopico per valutare il corretto posizionamento intra-articolare del mezzo di contrasto. Delle 40 infiltrazioni effettuate sotto guida ecografica tutte sono risultate all'interno dello spazio articolare (accuracy rate del 100%). 31 delle 40 infiltrazioni effettuate con sola palpazione sono risultate accurate (77.5% accuracy rate). Questo studio ha dimostrato e confermato la superiorità della guida ecografica in termini di accuratezza anche nelle iniezioni intra-articolari di gomito.

# HYMOVIS<sup>®</sup>

HYADD<sup>®</sup>4

## HA next generation



MO.RE.<sup>®</sup>  
technology

 **fidia**  
farmaceutici s.p.a.

NELL'ARTROSI DEL GINOCCHIO

**SYNVISC ONE**<sup>®</sup>  
HYLAN G-F 20

**UNA SOLA VOLTA ALL'ANNO  
PER "VIVERE" LIBERI DAL DOLORE**



Una singola iniezione di

**SYNVISC ONE**<sup>®</sup>  
HYLAN G-F 20

**RIDUCE  
IL DOLORE FINO  
A 52 SETTIMANE**

e migliora la rigidità  
e la funzionalità articolare  
nei pazienti con osteoartrosi  
del ginocchio.<sup>1</sup>

1. Synvisc-One. Istruzioni per l'uso.

**1 siringa preriempita con  
6 ml di Hylan G-F 20**



Synvisc-One è detraibile dalla  
dichiarazione dei redditi

**SANOFI**

Synvisc-One è un prodotto **BIOMEDICAL SURGERY**

# SYNVISC ONE<sup>®</sup>

## HYLAN G-F 20

### COMPOSIZIONE

Hylan G-F 20 è disponibile come

- **Synvisc**<sup>®</sup>, siringa preriempita da 2 ml
- **Synvisc-One**<sup>®</sup>, siringa preriempita 6 ml.

Hylan G-F 20 è un liquido viscoelastico sterile, apirogeno, contenente hylan.

Gli hylan sono derivati dello ialuronato (sale sodico dell'acido ialuronico) e sono costituiti da unità ripetitive disaccaridiche di N-acetilglucosamina e glucuronato di sodio. Lo hylan A ha un peso molecolare medio di circa 6.000.000 di dalton e lo hylan B è un idrogel. Hylan G-F 20 contiene hylan A e B (8,0 mg ± 2,0 mg per ml) in soluzione fisiologica tamponata di cloruro di sodio (pH 7,2 ± 0,3).

### CARATTERISTICHE

Hylan G-F 20 è biologicamente simile allo ialuronato. Lo ialuronato è uno dei componenti del liquido sinoviale e ne determina le caratteristiche di viscoelasticità. Le proprietà meccaniche (viscoelastiche) di Hylan G-F 20 sono, tuttavia, superiori a quelle del liquido sinoviale e a quelle di soluzioni a base di ialuronato di simile concentrazione. Hylan G-F 20 ha un'elasticità (storage modulus G') a 2,5 Hz pari a  $111 \pm 13$  Pascal (Pa) ed una viscosità (loss modulus G'') di  $25 \pm 2$  Pa. L'elasticità e la viscosità del liquido sinoviale del ginocchio in soggetti di età compresa tra i 18 e i 27 anni, misurate con una tecnica sovrapponibile, a 2,5 Hz sono rispettivamente  $G' = 117 \pm 13$  Pa e  $G'' = 45 \pm 8$  Pa. Gli hylan vengono metabolizzati fisiologicamente attraverso lo stesso processo degli ialuronati e i prodotti di decomposizione non sono tossici.

### INDICAZIONI E USO

Hylan G-F 20:

- ricostituisce temporaneamente la viscoelasticità del liquido sinoviale,
- apporta benefici clinici ai pazienti in tutti gli stadi di artrosi delle articolazioni,
- è più efficace nei pazienti che utilizzano attivamente e regolarmente l'articolazione affetta dalla patologia,
- raggiunge il suo effetto terapeutico tramite la viscosupplementazione, un processo attraverso il quale lo stato fisiologico e le caratteristiche reologiche del fluido sinoviale dell'articolazione artrosica vengono reintegrati.

La viscosupplementazione con Hylan G-F 20 è indicata per alleviare il dolore e le limitazioni funzionali, permettendo un movimento più esteso dell'articolazione. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che Hylan G-F 20 protegge le cellule cartilaginee dal danneggiamento dovuto all'azione di agenti fisici e chimici. **Synvisc** è indicato soltanto per l'uso intra-articolare da parte di un medico per il trattamento sintomatico del dolore associato all'artrosi del ginocchio, dell'anca, della caviglia e della spalla. **Synvisc-One** è indicato solo per l'uso intra-articolare da parte di un medico nel trattamento del dolore associato ad artrosi del ginocchio.

### CONTROINDICAZIONI

- Hylan G-F 20 non deve essere iniettato nell'articolazione in presenza di stasi venosa o linfatica nell'arto affetto dalla patologia.
- Hylan G-F 20 non deve essere utilizzato in presenza di infezioni o gravi infiammazioni o di dermatopatie o infezioni cutanee nell'area sede dell'iniezione.

### AVVERTENZE

- Non iniettare per via endovascolare.
- Non iniettare per via extra-articolare o nei tessuti o nella capsula sinoviale. In generale le complicazioni nell'area dell'iniezione sono state determinate da una diffusione extra-articolare di **Synvisc**.
- Non usare in concomitanza disinfettanti contenenti sali di ammonio quaternario per la preparazione della cute, in quanto in loro presenza lo ialuronato potrebbe precipitare.

### PRECAUZIONI

- Hylan G-F 20 non deve essere utilizzato se prima dell'iniezione si è verificato un versamento intra-articolare di notevole entità.
- Come per tutte le procedure invasive relative alle articolazioni, si raccomanda che il paziente eviti qualsiasi attività motoria eccessiva dopo l'iniezione intra-articolare, e che riprenda la piena attività entro qualche giorno.
- Hylan G-F 20 non è stato sperimentato nelle donne in stato di gravidanza o in bambini/ragazzi di età inferiore a 18 anni.
- Hylan G-F 20 contiene piccole quantità di proteina di origine aviaria e non deve essere utilizzato nei pazienti con ipersensibilità a tale proteina.

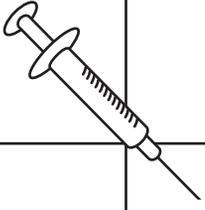
### EFFETTI INDESIDERATI

- Gli effetti indesiderati che possono interessare l'articolazione nella quale è stata praticata l'iniezione sono i seguenti: dolore transitorio e/o gonfiore e/o versamento nell'articolazione a seguito dell'iniezione intra-articolare di Hylan G-F 20. L'esperienza post-commercializzazione con **Synvisc** ha dimostrato che in alcuni casi il versamento potrebbe essere di notevole entità e potrebbe provocare un dolore pronunciato; è importante rimuovere e analizzare il liquido per escludere infezioni o artropatie da microcristalli. Queste reazioni generalmente diminuiscono dopo qualche giorno. I benefici clinici del trattamento possono essere ancora avvertibili dopo tali reazioni. Durante la sperimentazione clinica su **Synvisc/Synvisc-One** non sono state registrate infezioni intra-articolari e si sono riscontrate raramente durante l'impiego clinico di **Synvisc**.
- Gli effetti sistemici correlati alla somministrazione di **Synvisc** raramente emersi dall'esperienza post-commercializzazione sono stati i seguenti: rash, orticaria, prurito, febbre, nausea, cefalea, vertigini, brividi, crampi muscolari, parestesia, edema periferico, malessere, difficoltà respiratorie, vampate di calore e edema facciale.
- Studi clinici controllati con **Synvisc** non hanno evidenziato differenze statisticamente rilevanti nel numero o nei tipi di effetti indesiderati sistemici tra il gruppo di pazienti trattati con **Synvisc** e il gruppo di pazienti che aveva ricevuto trattamenti di controllo.
- Nello studio clinico controllato con **Synvisc-One**, la frequenza e il tipo di effetti indesiderati sono stati simili tra il gruppo di pazienti trattati con **Synvisc-One** e il gruppo di pazienti che aveva ricevuto trattamenti placebo.

### DOSAGGIO E SOMMINISTRAZIONE

- Non utilizzare Hylan G-F 20 se la confezione è aperta o danneggiata.
- Il contenuto della siringa deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura della confezione.
- Rimuovere il liquido sinoviale o il versamento prima di ogni iniezione di Hylan G-F 20.
- Iniettare a temperatura ambiente.
- Per estrarre la siringa dal blister (o dal contenitore), tenerla stretta per il corpo senza toccare lo stelo dello stantuffo.
- Somministrare utilizzando procedure strettamente asettiche, prestando particolare attenzione nella rimozione del beccuccio.
- Svitare il beccuccio grigio prima di estrarlo, per ridurre al minimo la fuoriuscita di prodotto.
- Utilizzare aghi dalle dimensioni appropriate.

# Abstracts dei Posters accettati al Congresso ISIA Barcelona, 3-5 Ottobre 2013



## Application of platelet rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis. A prospective study

García VV, Martínez EM, García Lòpez M, Placencia MA.

PRÍNCIPE DE ASTURIAS UNIVERSITY HOSPITAL

- **Objective:** Osteoarthritis is one of the most prevalent disease and represents a high health and social costs. The aims of medical treatment of Knee OA are the control of symptoms and modify the natural history of the disease. All have limitations as the adverse effects of NSAIDs, both gastrointestinal as hepatotoxicity and nephrotoxicity, or a loss of efficacy over the medium term. The Plasma Rich in Growth Factors (PRGF®-Endoret®) is a new technology whose objective is the regeneration of injured tissues. For this reason the aim of our study was to assess the effectiveness at 6 months of treatment with PRGF compared with hyaluronic acid in patients with Knee Osteoarthritis.
- **Materials and Methods:** A prospective clinical trial, single-blind masked and blinded evaluation was performed in June 2011. 96 patients were selected. Patients were only included in the study if they met all inclusion/exclusion criteria. The distribution of the patients was performed using a simple randomization process in two homogeneous groups. The effect assessment was performed according the results of the questionnaires of Health Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) and Lequesne Index.
- **Results:** There were no statistically significant differences between both groups. The mean age was 63.61, SD  $\pm$  7.24 years. The gender distribution of the patients was 39.6% men and 60.4% women. 122 knees were infiltrated. A total of 16 patients presented complications, 2 cases of transitory arthritis in the control group (4.2%) and 7 cases of pain secondary to knee infiltration (14.6%). On the other hand, in the PRGF-Endoret group, 7 patients (14.6%) had pain during infiltration. At 6 months follow-up patients of PRGF-Endoret group showed an improvement of the WOMAC scale of 40.72% respect the initial score, 39.94% compared to the control group. Both differences are statistically significant ( $p < 0.001$ ). In case of Lequesne index, patients have presented an absolute improvement of 20.5% compared to its previous level and 22.88% when compared with the final score in the control group. Finally, to assess the effectiveness of treatment with PRGF-Endoret, we evaluated the results according to the criteria of the OMERACT-OARSI. According to these criteria we obtained 54.67% of patients with a primary response to treatment with PRGF-Endoret and 83.33% of patients with a secondary response to treatment.
- **Discussion and Conclusions:** In the last 10 years, several articles published assessing the effects of platelet rich plasma (PRP) in patients with osteoarthritis. In fact there are few clinical trials comparing the effectiveness of PRP regarding hyaluronic acid. One of the major problems raised by published studies is that each has used different HA as a control group so it is possible to question the results by type of HA. The present study shows that the application of plasma rich in growth factors, PRGF-Endoret®, is an effective treatment for patients with knee osteoarthritis and therefore we indicated its standardization as a treatment for knee OA. The Plasma rich in growth factors seems to improve the quality of life and functional capacity of patients to 40%.

## Blinded vs Ultrasound-guided corticosteroid injections for the treatment of the Greater Trochanteric Pain Syndrome (GTPS): a randomized controlled trial

Estrela BQG, Furtado RNV, Narimatsu S, Rosenfeld A, Natour J

DISCIPLINA DE REUMATOLOGIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – UNIFESP, SÃO PAULO, BRASIL

- **Objective:** The peritrochanteric corticosteroid injections with anesthetic is one of the suggested treatments for the refractory case of the Greater Trochanteric Pain Syndrome. This therapeutic intervention can be guided or not. Although there are still no scientific researches that support the idea of the guided procedure being superior to blinded one. The aim is to compare the effectiveness of both injections in the Greater Trochanteric pain syndrome treatment: the blinded corticosteroid injections and the ultrasound-guided corticosteroid injections.

- **Materials and Methods:** A prospective, randomized, double – blind, controlled study was made involving 60 patients (from 19 – 65 years old) who were diagnosed with GTPS for at least 30 days. The patients were randomized in two groups. Both groups were infiltrated ONCE. Group 1 (n = 30) was infiltrated blindly. Group 2 (n = 30) was infiltrated with the ultrasound guidance. In both groups Betamethasone (6 mg) and Lidocaine (2 cc) were used in a same syringe. Two blinded observers evaluated the experiment during week 0, 1, 4 and 8 after the procedure, using a visual analogue scale (VAS: 0-10). The patients were followed according: Spontaneous pain, painful palpation, global health, external rotation pain, pain when testing against resistance repositioning functional testing, "time up and go" (time in minutes), test six-minute walk (distance in meters), Lequesne hip, goniometry hip (flexion, extension and abduction), and ultrasound qualitative and quantitative (in mm) measurements of the gluteus medium, minimum tendons, and trochanteric bursa. Side effects were observed and evaluated during the study.
- **Results:** We studied 60 patients with a mean age of 54 years (10.1), mean duration of peritrochanteric pain of 32.2 months (35.8), with 98% of women, 90% white and 61.66% sedentary. After 8 weeks of follow-up, there was improvement over the initial time (intra-group evaluation) in both groups. Using repeated measures ANOVA, there was no significant difference between the groups for local pain VAS ( $p = 0.347$ ), VAS of pain on palpation ( $p = 0.873$ ), EVA external rotation ( $p = 0.215$ ), test repositioning against resistance ( $p = 0.855$ ), test "time up and go" ( $p = 0.062$ ), test the six-minute walk ( $p = 0.537$ ), Lequesne hip ( $p = 0.802$ ). There was also no statistical difference in the sonographic assessment ( $p > 0.1$ ). The variable VAS global health, was the only one that evolved differently between groups over time ( $p = 0.023$ ) with better intergroup evaluation for group 2. There were no significant adverse effects.
- **Conclusions:** There are benefits when it comes to the patient's general perception, but according to this study, there is no benefit (intermediate-term) when ultrasound-guided infiltration is used in GTPS patients.

### Comparison of single injection of lightly cross-linking hyaluronic acid and three consecutive injections of standard hyaluronic acid in patients with knee osteoarthritis

*Diracoglu D, Baysak , Aksoy C*

DEPARTMENT OF PHYSICAL MEDICINE AND REHABILITATION, DIVISION OF PAIN MEDICINE, ISTANBUL UNIVERSITY, ISTANBUL FACULTY OF MEDICINE, ISTANBUL, TURKEY

- **Objective:** Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease in the world. There are various types of treatment used for the knee OA. The purpose of injecting intra-articular HA is to replace HA so that the natural viscosity of synovial fluid is maintained. According to traditional approach, viscosupplementation can be made with the three consecutive intra-articular injections. The purpose of this study was to compare the effectiveness of three consecutive injections of standard HA versus single injection of lightly cross-linking HA in patients with knee OA.
- **Materials and Methods:** Forty patients who were diagnosed with knee OA according to American College of Rheumatology criteria and whose X-rays were graded as stage II or III according to Kellgren & Lawrence scale were enrolled in the study. According to the order of presentation to our outpatient clinic, patients were divided subsequently into two groups. In the first group (n = 20), 4 ml lightly cross-linking HA (Monovisc®, Anika Therapeutics, Inc.) was injected intra-articularly into knee joint for once. In the second group (n = 20), 2 ml standard HA (Adant®, Meiji Seika Kaisha, Inc.) injection was done three times at one-week intervals. WOMAC scores, patient/physician global assessment scores were measured initially and in the first, third, and sixth month.
- **Results:** There was no significant difference between the groups according to age and body mass index ( $p > 0.05$ ). In within group analysis, VAS-activity pain, VAS- rest pain, WOMAC-pain, WOMAC-physical function, and WOMAC-total scores has been found better after injection(s) in both groups ( $p < 0.05$ ). There was no change in WOMAC-stiffness scores in both groups ( $p > 0.05$ ). In between group analysis, there was no significant difference between the groups according to all of pre- and post- injection difference of VAS and WOMAC parameters.
- **Conclusions:** Single injection of high molecular weight, lightly cross-linking HA seems to be as effective as three injections of standard HA in patients with knee OA, up to six months. Single time injection of HA's advantages are requiring shorter time for application and being more comfortable treatment for the patients. Furthermore, increasing injection number may lead to upward rate of adverse effects.

### Development of crosslinked hydrogels from recombinant hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis

Malle BM, Eenschooten C, Møllergaard M, Poulsen S

NOVOZYMES BIOPHARMA DK A/S, BAGSVAERD, DENMARK

- **Objective:** Hyaluronic acid (HA), a natural linear polysaccharide, is ubiquitous in human and animal tissues, where it exhibits significant structural, rheological, physiological, and biological functions. HA is widely used in the treatment of inflammatory and degenerative joint diseases (viscosupplementation), as it mimics the viscoelastic properties of synovial fluid. Existing treatments of osteoarthritis (OA) are mainly symptomatic and consist of the systemic administration of analgesics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and selective cyclooxygenase 2 inhibitors in the early stages of the disease. Intra-articular injections of glucocorticoids and HA are prescribed at more advanced stages of the illness. While these various treatments are somewhat effective, there is still a major unmet need for efficacious pain treatment with long-lasting effects. In this work HA was cross-linked with divinyl sulfone (DVS) to produce hydrogels targeted towards the treatment of osteoarthritis. The objective was to evaluate the dependence of the crosslinking degree and specific composition of the formulations on their resulting viscoelastic properties.

HA was produced by Novozymes Biopharma DK A/S by fermentation of *Bacillus subtilis* with the average molecular weight of 0.85 MDa. Novozymes proprietary technology for preparing cross-linked HA is based on a reproducible and safe process, which results in transparent hydrogels with modular viscoelastic properties. In this study a range of cross-linked HA hydrogels were prepared by varying the starting HA concentration and DVS/HA weight ratio. The viscoelastic properties of the resulting gels formulations were evaluated on a rotational rheometer (Gemini, Bohlin Instruments, UK) using a parallel plate geometry. The results show that the elastic properties of the hydrogels are constant over the range of frequencies tested. The approach to develop formulations for treatment of OA based on combining native HA and cross-linked HA in one product formulation was demonstrated. Properties as elasticity, viscosity and injectability were fine-tuned to target both disease-modifying properties and long-lasting pain relief.

### Effectiveness of imaging-guided intra-articular injection: A comparison study between fluoroscopy and ultrasound

Furtado NVR, Pereira DF, da Luz KR, dos Santos MF, Konai MS, Mitraud SAV, Rosenfeld A, Fernandes ARC, Natour J

RHEUMATOLOGY DIVISION AND DEPARTMENT OF DIAGNOSTIC IMAGING, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO- UNIFESP, SÃO PAULO, BRASIL

- **Objective:** Intra-articular injections (IAI) with glucocorticoids have been used for more than half a century for the treatment of refractory articular disorders. Imaging methods easily available, such as ultrasound (USG) and fluoroscopy (FCG) can be used to guide IAI and improve its accuracy. Compare the effectiveness of ultrasound and fluoroscopy to guide intra-articular injections (IAI) in selected cases.
- **Material and Methods:** A prospective study in our outpatient clinics at the Rheumatology Division at UNIFESP, Brazil, was conducted to compare the short-term (4 weeks) effectiveness of ultrasound and fluoroscopy-guided IAI in patients with rheumatic diseases. Inclusion criteria were: adults with refractory synovitis undergoing IAI with glucocorticoid. All patients had IAI performed with triamcinolone hexacetonide (20mg/ml) with different doses according to the joint injected.
- **Results:** A total of 71 rheumatic patients were evaluated (52 women, 44 whites). Mean age was 51.9±13 years and 47 of them (66.2%) were on regular DMARD use. Analysis of the whole sample (71 patients) and hip sub-analysis (23 patients) showed that significant improvement was observed for both groups in terms of pain ( $p < 0.001$ ). Global analysis also demonstrated better outcomes for patients in the FCG in terms of joint flexion ( $p < 0.001$ ) and percentage change in joint flexion as compared to the USG. Likert scale score analyzes demonstrated better results for the patients in the USG as compared to the FCG at the end of the study ( $p < 0.05$ ). No statistically significant difference between groups was observed for any other study variable.
- **Discussion and Conclusions:** Imaging-guided IAI improves regional pain in patients with various types of synovitis in the short term. For the vast majority of variables, no significant difference in terms of effectiveness was observed between fluoroscopy and ultrasound-guided IAI.

## Epidural injection with corticosteroid via the sacral hiatus for the treatment of cronic refractory sciatalgia

Pereira DF, Furtado RNV, Natour J

RHEUMATOLOGY DIVISION OF UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP), SÃO PAULO, BRAZIL

- **Objective:** The epidural injection with corticosteroid is one of the options for the treatment of refractory lumbosciatalgia (RL). The Hiatus Sacralis can be used as access via for this procedure. It isn't determined in the literature if the effectiveness of this procedure is related with the number of repetitions of the injections, nor the predictive factors of good answer to it. The aim is to compare the effectiveness of the epidural injection of corticosteroid by the Hiatus Sacralis (EIHS) (pain, function and perception of improvement) according to the number of repetition (from 1 to 3); to identify which number of repetition of epidural injections was related to the greatest pain improvement; to compare the EIHS effectiveness regarding the presence of spinal canal stenosis and fibromyalgia.
- **Material and Methods:** A controlled study took place with 59 adult patients with chronic sciatalgia refractory to the clinical treatment. *Exclusion criteria:* lumbar spine surgery, uncontrolled diabetes mellitus or uncontrolled hypertension. *Intervention:* 3 EIHS (Group 1- n: 25) or 2 EIHS (Group 2 – n: 34) were done, blindly, with a week break, with prednisolone acetate (40 mg) preceded and followed by 10 ml of saline solution with posterior 40-minute bed rest. Evaluation: the patients were evaluated in the following evaluation times: T0 (baseline), T1 and T2 weeks after the EIHS in Group 2 and T0 (baseline), T1, T2 and T7 weeks after the EIHS in Group 1. The following evaluation instruments were used: Visual Analog scale for pain (0-10cm) (VAS), Roland Morris functional questionnaire (RM) and Scale (1-5) of improvement evaluation. A subanalysis was performed according to the presence or absence of spinal canal stenosis (with neurogenic claudication) and fibromyalgia. A statistical significance of 5% was used.
- **Results:** The sample consisted of 59 patients with RL, being 32 females and 28 white, 18 with fibromyalgia and 28 with spinal canal stenosis. Improvement in VAS was observed related to T0 ( $7.05 \pm 1.81$ ), in T1 ( $5.96 \pm 2.18$ ) ( $p = 0.004$ ), T2 ( $4.75 \pm 2.54$ ) ( $p < 0.0001$ ) and T7 ( $5.2 \pm 2.42$ ) ( $p = 0.002$ ). Between T1, T2 and T7, there was statistical difference only between T1 and T2 ( $p = 0.007$ ). Improvement in RM was observed related to T0 ( $17.42 \pm 4.45$ ), in T2 ( $12.17 \pm 6.16$ ) ( $p < 0.0001$ ) and T7 ( $13.70 \pm 6.89$ ) ( $p = 0.014$ ). Between T1, T2 and T7, there was statistical difference only between T1 and T2 ( $p = 0.033$ ). The two weeks evaluation (T2) (after 2 EIHS) was, therefore, the time of greatest improvement of VAS and RMN. There was no difference between the times for the Scale of improvement. There was no difference between Groups 1 and 2 in the analysis of the variables VAS, RM and Scale of improvement. There was no difference either in the subanalysis according to the presence or absence of fibromyalgia and spinal canal stenosis.
- **Conclusions:** There was no difference between the two or three EIHS in samples of patients with RL. The greatest effectiveness for pain and function was observed with 2 EIHS. There was no difference of effectiveness of the EIHS according to the presence or absence of fibromyalgia or spinal canal stenosis in these patients.

## Efficacy and safety of yttrium90 synoviorthesis in inflammatory knee synovitis: a prospective evaluation of 135 procedures in 85 patients

Hanni F, Bouyoucef SE<sup>1</sup>, Dahou C, Mechid F, Ali EH, Si Ahmed H, Beggar M, Ait Hamadouche S<sup>2</sup>, Benaziez R, Sellah M<sup>3</sup> Mansouri B<sup>3</sup>, Abtroun S

DEPARTMENT OF RHEUMATOLOGY; <sup>1</sup>DEPARTMENT OF NUCLEAR MEDICINE; <sup>2</sup>DEPARTMENT OF EPIDEMIOLOGY;

<sup>3</sup>DEPARTMENT OF RADIOLOGY, CHU BAB EL OUED, ALGIERS, ALGERIA

- **Objectives:** Radiosynoviorthesis (RSO) consist in intra-articular injection of  $\beta$  emitting radionuclides and could be an interesting therapeutic alternative in persistent knee synovitis. The aim of this prospective study was to evaluate effectiveness and safety of RSO with yttrium-90 (Y-90) in persistent knee synovitis with chronic effusion in inflammatory rheumatic diseases, after failure of systemic treatment and intra-articular corticoids.
- **Materials and Methods:** Eighty-five (85) patients, 45 females and 39 males (total of 135 knees), were referred to our center between 2001 and 2006. Underlying diseases were: rheumatoid arthritis (52% of the knees), spondyloarthritis (26%), oligoarthritis of unknown etiology (16%) and Behçet disease (6%). A checkup was performed to ensure that there was adequate indication for RSO and no contraindication.

All the knees received intra-articular injection with a mean dose of 4mCi of Y-90 after aspiration of synovial fluid, without corticosteroids, followed by bed rest with splinting during 72 hours. Patients were assessed at controls at 1, 3, 6, 12 and 18 months respectively, to evaluate the effects of Y-90. Patient global assessment was the primary endpoint: positive response was defined by a global improvement of at least 30%. Secondary efficacy endpoints included: VAS pain (0-100mm), effusion score (0-3), range of motion by heel-buttock distance (cm) and knee circumference (cm).

- **Results:** The overall success rate of Y-90 RSO of the knee according to patient global assessment was over than 80% for all the terms (at 1, 3, 6, 12 and 18 months after RSO), with a significant improvement in VAS pain, effusion score, heel-buttock distance when compared to baseline values ( $p < 10^{-6}$ ). Knee circumference improved significantly since the 3<sup>rd</sup> month. There were no serious adverse effects apart an acute and transitory synovitis observed in 47% of the knees.
- **Conclusions:** Radiosynoviorthesis with Y-90 is a safe and successful treatment of persistent knee synovitis with chronic effusion after failure of other therapeutic modalities, and seems effective for 18 months at least.

### **Efficacy and safety of viscosupplementation with HANOX-M-XL (HappyCross®) in ankle osteoarthritis. Results of a standardized-follow-up**

*Bossert M, Walliser-Lohse A, Balblanc JC, Conrozier T*

DEPARTMENT OF RHEUMATOLOGY, BELFORT-MONTBÉLIARD HOSPITAL, FRANCE

- **Objective:** To obtain data on both efficacy and safety of HANOX M-XL, a novel viscosupplement made of non-animal cross-linked HA and high concentration of mannitol (HappyCross®) administered through a single injection regimen in patients suffering from symptomatic ankle osteoarthritis (OA).
- **Materials and Methods:** Multicenter standardized follow-up. Twenty consecutive patients treated with a single intra-articular injection of HANOX M-XL for symptomatic ankle OA, not responding to symptomatic treatments, were included in the survey. Demographic data, imaging guidance, pain on a 10 point Likert scale (LS), patient's self-evaluation of efficacy, satisfaction with the treatment and tolerability were obtained.
- **Results:** Sex ratio (Male/female) was 15/5. Patients mean age (SD) was 57 (19.4) and average time of follow-up was 11.5 (4.7) weeks. Viscosupplementation was performed under fluoroscopic guidance in 11 cases, ultrasonography (US) in 4 cases and without imaging guidance in 5 cases. The percentage of patients very satisfied/satisfied/not really satisfied/not satisfied at all with the treatment was 35%, 35%, 5% and 25% respectively. The treatment efficacy was considered as very good/good or moderate/poor in 70% and 30% of the cases respectively. Efficacy was unrelated to sex ( $p = 0.58$ ), age ( $p = 0.87$ ), and guidance ( $p = 0.33$ ). Nevertheless all patients treated under US guidance were satisfied versus only 3 out of the 5 subjects injected without imaging guidance. Efficacy was highly correlated with pain on LS ( $p < 0.0001$ ). Tolerability was very good/good in 18 patients (90%), moderate in 1 (5%) and poor in 1 (5%). The patient who experienced high level of pain after injection was treated without imaging guidance, suggesting the viscosupplement was not administered intra-articularly.
- **Conclusions:** In ankle OA, 3 months after a single injection of HANOX M-XL in the target ankle, 7 patient out of 10 were satisfied with the treatment, without any safety concern. These data suggest that HANOX M-XL is a safe and efficient intra-articular treatment of ankle OA but large scale controlled trials are necessary to confirm these promising results.

### **Efficacy of Knee OsteoArthritis Viscosupplementation Treatment by Combined Hyaluronic Acid and Sorbitol According to Radiographic Severity or Initial Pain Level**

*Conrozier T, Kipshoven C, Radenne F*

DEPARTMENT OF RHEUMATOLOGY, BELFORT-MONTBÉLIARD HOSPITAL, FRANCE

- **Objectives:** SynolisV-A is a novel visco-antalgic composed of highly concentrated non-crosslinked hyaluronic acid (2%) from biofermentation origin combined with a high concentration of sorbitol (4%). Sorbitol is an endogenous molecule which functions as a strong oxygen free radical (OFR) scavenger. We hypothesize that anti-oxidant effect of sorbitol may play an active role in rapid and strong pain reduction in patients with knee OsteoArthritis (OA).

- Materials and Methods:** Among 1147 patients with a majority suffering from knee Osteoarthritis (92.9%) enrolled in a Non-Interventional Study conducted by Rottapharm Madaus in 398 centers in Germany. 455 patients met the inclusion criteria. The studied population was grouped in Kellgren-Lawrence (K-L.) I/II (39.3%) & K-L. III/IV (60.7%) subgroups. Using the 5 points Likert scale, the studied population was experiencing Walking Pain (WP) at baseline of None (1.1%), Mild (8.6%), Moderate (35.8%), Severe (45.1%), Very Severe (7.5%) and Not Reported (2.0%) intensity. Four sub-groups according to the Likert score before treatment initiation and the number of injection of SynolisV-A 2ml (GO-ON matrix in Germany) was analyzed: Low Pain (mild to moderate)-1 injection; Low Pain-3 injections; High Pain (severe to very severe)-1 injection and High Pain-3 injections. The analysis compared the average response (pain decrease vs. baseline) between sub-groups on the short-term (week 1) and on the mid-term (week 24) following treatment initiation.
- Results:** One week after the first injection in both Kellgren-Lawrence groups (K-L. I/II & III/IV) the level of pain decrease was similar with an average pain decrease of 32.6% and 31.4% respectively ( $p = 0.7354$ ) but significant vs. baseline ( $p < 0.001$ ).

At week 24, 3 injections provided greater pain relief than the single injection regimen whatever the patients' sub-groups. Never the less, for the K-L. I/II group, the 3-injection regimen brought 11% additional average pain decrease vs. the 1-injection regimen ( $p = 0.0363$ ), whereas for the K-L. III/IV group, the 3-injection regimen brought 24% additional pain decrease vs. the 1-injection regimen ( $p = 0.0003$ ).

When analysing WP based groups (Likert scores 1, 2, 3 & 4) one week after treatment initiation the level of pain decrease was correlated to the pain score observed at baseline: Patients with very severe pain scored an average of 1.74 points below; Patients with severe pain scored 0.95 points below; Patients with moderate pain scored 0.72 points below and patients with mild pain scored 0.21 points below.

At week 24, pain scores reported after 3 injections were significantly lower than after 1 injection for patients with Very Severe and Severe initial pain with respectively 26% and 23% better average score. This difference was not observed for patients with Moderate to Mild initial pain.
- Conclusions:** This study also showed that a fast pain relief proportional to the initial pain level is observed soon after the first injection of SynolisV-A (week 1). Despite the pain decrease trend being preserved until week 24 even with one single injection, patients with Very Severe to Severe pain at baseline particularly benefit from the 3 injections regimen. At week 24, average pain decrease vs. baseline was correlated to both the number of injections and the radiographic severity, with a higher benefit of the 3 injection regimen for K-L Gr. III/IV, despite no correlation between radiographic severity of the disease and pain decrease level at week 1 after treatment initiation has been observed.

### Enhanced viscosupplementation method of single intra-articular polyacrylamide viscoprostheses injection in treatment of gonarthrosis

Zar VV, Voloshin VP, Martynov MD, Pogodina MA

M.F. VLADIMIRSKY MOSCOW REGIONAL CLINICAL AND RESEARCH INSTITUTE, MOSCOW (RUSSIA)

- Objective:** The prosthesis of synovial fluid Noltrex is applied during last 10 years as an alternative to hyaluronic acid (HA) products in viscosupplementation therapy (VST) in patients with osteoarthritis of different large joints. Noltrex is a fully synthetic medical device, which is composed of highly hydrated polyacrylamide and silver ions with an evidenced extended duration of symptomatic action in duplicating the viscous properties of natural synovial fluid. This feature is specified with polymer bonds of the implant stable to enzymatic biodegradation in the human organism. Initially a traditional technique of multiple intra-articular injections was suggested for VST using Noltrex. We've studied an efficacy and duration of action of new method of single double-dosed viscoprostheses injection for palliative treatment of patients with gonarthrosis (GA).
- Materials and Methods:** 236 patients aged 43-89 years participated in the multicenter open study. 186 of them (65 men and 121 women) with unilateral and double GA (111/75) of II-IV grade by Kellgren Lawrence (88/81/17) have finished the study. Inclusion criteria were such as idiopathic GA II-IV grade on the X-ray with an occurrence for over 1 year. Exclusion criteria were the secondary GA, HA or steroid injections or arthroscopic treatment less than 6 months, and Noltrex injections less than 2 years prior to the study. A single 5 ml injection of gel Noltrex into affected knee joints was done. Clinical study lasted during 24 weeks and no other treatment neither injection nor oral drugs or food supplements was applied. Lequesne's scale assessment of data was collected at baseline, 1, 6 and 24 weeks following injection.

- **Results:** The decrease of Lequesne's score and algofunctional index taken individually in all groups were observed. The dynamics of symptoms values depended on GA grade, number of affected joints and study term. The effect was delayed and exposed itself in full by the 6<sup>th</sup> week, nevertheless all patients marked significant relief of the articular syndrome during a few hours or immediately after injection. Moreover stable and relatively meaningful clinical benefits were observed also at the 24th week after VST procedure in all study groups. Most of patients with grade II and III showed significant decrease of Lequesne's index, as well as pain relief and functional improvement at all time points since the baseline to the end of the study. Patients with grade IV also found some advances and noted the progress of their condition even at week 24. No negative general or local symptoms during the whole period of study were observed.
- **Conclusions:** Intra-articular administration of polyacrylamide gel in case of GA provides significant and long-term results. We conclude that single injection course of VST using Noltrex has equal efficacy in comparison with traditional method of multiple injections of this viscoprosthesi. However, we underline the advantages of proposed method, consisting in the fact that multiplicity of invasive procedures, and therefore the risk of iatrogenic trauma or infection of intra-articular structures are minimized. Effectiveness of VST with polyacrylamide gel exceeds intra-articular HA application, thus puts Noltrex into position of medical device of choice.

### **Knee OsteoArthritis Radiographic Severity and Initial Pain Level Influencing Short and Mid-Term Response Rate After Viscosupplementation Treatment by Combined Hyaluronic Acid and Sorbitol**

*Conrozier T, Kipshoven C, Radenne F*

DEPARTMENT OF RHEUMATOLOGY, BELFORT-MONTBÉLIARD HOSPITAL, FRANCE

- **Objective:** SynolisV-A is a novel visco-antalgic composed of highly concentrated non-cross-linked hyaluronic acid (2%) from biofermentation origin combined with a high concentration of sorbitol (4%). Sorbitol is an endogenous molecule which functions as a strong oxygen free radical (OFR) scavenger. Rapid and strong pain reduction in patients with knee OsteoArthritis (OA) has been observed in several previous studies using SynolisV-A. We hypothesize that one of the dimensions of average pain reduction is a variable response rate to treatment. In addition, we hypothesize that this variable response rate could be associated to radiographic severity, initial pain level and treatment regimen.
- **Materials and Methods:** Among 1147 patients with a majority suffering from knee Osteoarthritis (92.9%) enrolled in a Non-Interventional Study conducted by Rottapharm Madaus in 398 centres in Germany. 455 patients met the inclusion criteria and received either 1 or 3 injections of SynolisV-A 2ml (GO-ON matrix in Germany). This population was first grouped by Kellgren-Lawrence based severity (K-L.) I/II (39.3%) & K-L. III/IV (60.7%). The same population was also grouped based on Walking Pain (WP) at baseline using the 5 points: None (1.1%), Mild (8.6%), Moderate (35.8%), Severe (45.1%), Very Severe (7.5%) and Not Reported (2.0%). Two analyses were conducted comparing at week 1 and week 24 the rate of responders for both 1 and 3 injections regimen, for Low K-L. (I/II) and High K-L. (III/IV) on one hand, and for Low Pain (Mild to Moderate) and High Pain (Severe to Very Severe) on the other hand. Patients defined as responders were patients with pain decrease of at least 1 point on the Likert scale vs. baseline.
- **Results:** For both Low and High K-L patients groups, the percentage of responders was similar at week 1 with respectively 68.6% and 66.1%. At week 24 all sub-groups of patients (Low and High K-L groups receiving either 1 or 3 injections) obtained a comparable average response rate between 81.3% and 82.7% of responders. However, K-L Gr. III/IV patients who received 3 injections obtained a higher responders rate of 93.1%. The percentage of responders between Low Pain and the High Pain groups was different at week 1 with respectively 52.4% and 77.2%. At week 24 all sub-groups of patients (Low and High Pain groups receiving either 1 or 3 injections) obtained response rate above 75%. Three injections regimen always provided better response rate vs. 1 injection regimen with respectively 79.5% vs. 76.1% for the Low Pain group and 93.7% vs. 88.5% for the High Pain group.
- **Conclusion:** This study suggests that the fast average pain relief commonly observed soon after the first injection of SynolisV-A could partly be explained by the high number of responders reported at week 1 (67.1% in average). On the short-term, the level of pain seemed to be a better predictor of response rate, with a response rate 47.3% higher for High Pain vs the Low Pain group, which could be explained by the scoring system used. At week 24, 3 injections allowed moderately higher response rate on the Low and High Pain level, but High K-L group seemed to be the one benefiting the most, with at least 12.6% higher response rate for patients receiving 3 injections of SynolisV-A.

## Infiltrative Therapy of the painful and stiff shoulder

Wolenski L<sup>1</sup>, Wolenski L<sup>2</sup>, Malavolta N<sup>3</sup>, Massafra U<sup>4</sup>

<sup>1</sup>RHEUMATOLOGIST, CESENA; <sup>2</sup>PHYSIATRIST, CESENA; <sup>3</sup>PERSON IN CHARGE OF RHEUMATOLOGY HOSPITAL S. ORSOLA MALPIGHI BOLOGNA; <sup>4</sup>UOS RHEUMATOLOGY, S. PIETRO FBF HOSPITAL, ROME

- **Objective:** In the cuff's lesions, the bursa has thickened walls and may contain fluid as a result of chronic inflammation. We distinguish the involvement of the SAD in two types: exudative and fibroadhesive. We can take into consideration only the fibroadhesive bursitis, as usually appear in painful and stiff shoulder. The shoulder's stiffness is, in our study, correlate to lesion of the rotator cuff. We can correlate elevated levels of inflammatory citochines in the SAD with pathogenesis of inflammation involving in fibrosis. Sodium Hyaluronate suppresses the expression of metalloproteinasis induced by IL1beta. The differentiation of fibroblasts driven by GROWTH FACTOR 1 beta, is the most important source of mio-fibroblasts. Exogenous hyaluronate antagonizes this differentiation. Increased expression of IL1beta and conspicuous recruitment of mio-fibroblasts at the level of SAD, in the lesions of rotator cuff, are related to shoulder's stiffness. We must demonstrate the efficacy of sodium hyaluronate, injected in SAD, with ultrasound guidance, in patients with painful and stiff shoulder, with broken cuff. In our study, we eliminate the exudative bursitis, preferring fibroadhesive types.
- **Material and Methods:** The infiltrative approach is lateral. The probe must stay parallel to long axis of sovraspinate. The needle must be conducted by scans beside the greater axis allowing the visualization until the entrance into the SAD. Probe = linear, multifrequency 13-5 mHz. Hyaluronic acid used = extracted by growing medium, medium molecular weight, at dosage of 10 mg. The needle used had a 23 gauge. Clinimetric tests = VAS (1-10) and ROAD questionnaire (0-32). The analysis of descriptive statistics on the variables "Delta VAS" and "Delta ROAD" made on a sample of patients show positive trends.
- **Results:** The matrix's of Pearson's correlation, who measures the degree of linear correlation between two variables, show the following thoughts:
  1. Between the variables Delta VAS (for pain) and Delta ROAD (for function) there is not correlation.
  2. VAS 1 - VAS 2 and ROAD 1 - ROAD 2 show interesting linear correlations.
  3. Also the two variables after therapy VAS 2 and ROAD 2 show interesting positive correlations on the efficacy of the therapy.
  4. The Delta VAS shows an important negative correlation (discordance) with VAS2, indicator of post-therapy pain.

The interpretation of this effect is easier with BAR GRAPH dispersion in which it is placed in relation each value of VAS 2(value post therapy) with Delta VAS (therapeutic effectiveness). Increasing the values of VAS2, there is an almost constant reduction of Delta VAS. That is, a smaller efficacy of therapy is associated with increasing of values of pain at the end of therapy. The variable Delta VAS shows a significant positive correlation (agreement) with ROAD 1, indicator of situation before therapy. The interpretation of this effect is largely facilitated by the Bar graph dispersion where we can put in relation every value of ROAD1 (value before therapy) with the Diff ROAD (efficacy of therapy). From the graph we can deduce that when there are increasing values, there is an increment nearly constant of Diff ROAD. When there is an increment of values associated to the pain at beginning of therapy, a greater efficacy of the treatment is associated.

## Intra-articular injection with Hylastan SGL-80: long-term experience

De Pascalis MA

DISTRETTO IX ASL RMC

- **Objective:** The international literature shows that viscosupplementation is an effective treatment for knee OA, with beneficial effects on pain, function and patients' global assessment especially at the 5 to 13-week period. However, few data are available regarding efficacy, patient's preferences and acceptability of a long-term course of intra-articular HA. Hylastan SGL-80, derived from bacterially fermented hyaluronan, is a sterile, non-pyrogenic mixture of Hylastan gel and HA fluid (80:20 ratio) displaying elastoviscous properties similar to those of synovial fluid and superior to those of unmodified hyaluronan solution. Aim of this study was to evaluate long-term effect of Hylastan SGL-80 intra-articular injection.

- **Materials and Methods:** This is an open, non-controlled, prospective study. Between November 2010 and November 2012 we selected 86 patients with symptomatic knee OA (50F, 36M; aged 39-84 years) Kellgren-Lawrence grade I (N = 18), grade II (N = 38), grade III (N = 25) and grade IV (N = 5). One week before the infiltration, all patients were treated with 90mg/day of etoricoxib per os to reduce inflammation. The anti-inflammatory therapy was continued for additional 7 days after the infiltration. Patients were positioned sitting up with a support brace and with the knee flexed to approximately 100 degrees. In order to ensure efficacious infiltration access to the joint was performed through the external hemirima. Injections were always performed under strict aseptic conditions. Patients' assessment was measured by a single question using a VAS scale (0-10, 10 as worst pain) at all time points. The primary outcome criterion was change from baseline in VAS score. Patients were evaluated at 2,6,12,18 and 24 months after the first injection.
- **Results:** Short and long-term treatment effectiveness was reported after Hylastan SGL-80 injection. Significant improvements from baseline were maintained up to month 24, as assessed by patients' VAS, ( $p < 0.01$ ). Overall 37/86 patients (47%) repeated the treatment, mainly after 6 (21/37) or 12 (10/37) months from the first injection. The majority of patients indicated satisfaction with the treatment, showing good functional recovery. Some patients complained of pain in the access point. Pain was ascribed to the reduction of the articular surfaces and resulting adhesion of the joint capsule itself, as a result of repeated inflammatory processes, and poor reduction of inflammation. Even patients with more severe forms showed an improvement in quality of life with marked pain reduction during exercise. The knees were dry with good articulation function and no signs of discharge or inflammation. Gait was painless. No patient experienced clinically significant complications.
- **Conclusions:** These data confirm that Hylastan SGL-80 produces a good effect due to its long duration of action. Repeat administration after 6 or 12 months showed a tolerability profile similar to that of the initial injection. Very good results were achieved in most patients with six-monthly single-dose treatment showing risk reduction, modest complications and patient satisfaction. In view of these results, we can say that intra-articular knee injection with Hylastan SGL -80 is highly innovative and invaluable in treating gonarthrosis.

### Prospective Evaluation Of Local Joint Variables After Intra-Articular Injection With Corticosteroid In Patients With Rheumatoid Arthritis

*Furtado RNV, Machado FS, da Luz KR, Lopes RV, dos Santos MF, Konai MS, Natour J*

DIVISION OF RHEUMATOLOGY, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SAO PAULO, SAO PAULO, BRAZIL

- **Objectives:** Intra-articular injection (IAI) is a widely used procedure in clinical practice of rheumatologists. However, few studies have prospectively evaluated local joint variables responses related to this procedure. To compare local joint variables in response to IAI with hexacetonide triamcinolone (HT) in the short and medium terms in rheumatoid arthritis (RA) patients.
- **Materials and Methods:** A prospective cohort study was carried out in RA patients (ACR criteria) with indication to receive IAI with TH. The following joints were studied: shoulder, elbow, wrist, metacarpophalangeal (MCP), knee and ankle. TH dose varied according to each joint. Assessment: joints were evaluated by a "blinded" observer at T0 (baseline), T1 (1 week), T4 (4 weeks), T12 (12 weeks) and T24 (24 weeks) after IAI. Outcome measures included: Visual Analogue Scale (0-10 cm) for joint pain at rest (VASr), during movement (VASmv) and for swollen joints (VASs), flexion and extension. Statistical significance was set at 5%.
- **Results:** We studied 289 patients with RA with a mean age of 48.7 years ( $SD \pm 10.68$ ) and mean disease duration of 10.98 years ( $SD \pm 8.39$ ), 48.5% were caucasians and women-to-men ratio was 12:1. Mono-injection occurred in 175 patients (60.55%); pauci-injection in 68 patients (23.53 %) and poly-injection in 46 patients (15.92%). 635 joints were prospectively studied through T4; 403 through T12 and 313 through T24. The number of joints assessed through short (T4) and medium (T24) terms were, respectively: shoulder- 35 and 0; elbow- 48 and 17; wrist- 160 and 63, MCF- 142 and 103; knee- 152 and 85; ankle- 99 and 45. VASr improved through T0 to T4 ( $p < 0.001$ ) and through T0 to T24 ( $p < 0.01$ ) for all the studied joints. VASm improved through T0 to T4 ( $p < 0.001$ ) for all joints studied; through T0 to T12 ( $p < 0.01$ ) for elbow, wrist and MCP; through T0 to T24 ( $p < 0.001$ ) only for the knee joint. VASs improved through T0 to T4 ( $p < 0.001$ ) and through T0 to T12 ( $p < 0.001$ ) for all joints studied; through T0 to T24 ( $p < 0.001$ ) for elbow and the knee. Flexion improved through T0 to T4 ( $p < 0.001$ ) for all joints and through T0 to T24 ( $p = 0.002$ ) for MCP and the knee. Extension improved through T0 to T4 ( $p < 0.001$ ) for wrist, MCP, knee and ankle; through T0 to T12 ( $p = 0.005$ ) only for the wrist and T0 to T24 ( $p = 0.003$ ) for MCP and the knee joints.

- **Conclusions:** Both VASr and VASs were the variables that best responded in the short and medium term after IAI, and the variable extension had the worse response. The knee was the only joint that showed improvement in the short and medium terms for all variables studied.

### Predictors Of Outcome Related To Intra-Articular Injection In Patients With Rheumatoid Arthritis: A Prospective Analysis

FURTADO RNV, MACHADO FS, DA LUZ KR, LOPES RV, DOS SANTOS MF, KONAI MS, NATOUR J

DIVISION OF RHEUMATOLOGY, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SAO PAULO, SAO PAULO, BRAZIL

- **Objectives:** Intra-articular Injection (IAI) is a widely used procedure in clinical practice of rheumatologists. However, few studies have prospectively evaluated predictors of response related to this procedure. The aim of this study is to identify clinical variables related to better or worse response in short and medium term in rheumatoid arthritis (RA) patients submitted to IAI with triamcinolone hexacetonide (TH).
- **Materials and Methods:** A prospective cohort study was carried out in RA patients (ACR criteria) with indication to receive IAI with TH. Intervention: IAI with TH (mono, pauci or polyarticular) was performed at a single time in the following joints: shoulder, elbow, wrist, metacarpophalangeal (MCP), knee and ankle. TH dose varied according to each joint. Assessment: Joints were evaluated by a "blinded" observer at T0 (baseline), T1 (1 week), T4 (4 weeks), T12 (12 weeks) and T24 (24 weeks). No response was considered improvement < 20%; small, moderate and high response, improvement of 20-50%, 50-70% and greater than 70%, respectively. Outcome measures included: Visual Analogue Scale (0-10 cm) for joint pain at rest (VASr) and during movement (VASmv) and for swollen joints (VASs). Predictors analyzed: age, sex, race, disease duration, rheumatoid factor, functional class, joint type, extra-articular disease, dose of TH (small- 1, medium- 2; large- 3), total dose of TH (mg), polyarticular injection, previous articular injection, use of DMARDs, NSAIDs and oral corticosteroids. Statistical significance was set at 5%.
- **Results:** We studied 289 patients with RA with a mean age of 48.7 years (SD  $\pm$  10.68) and mean disease duration of 10.98 years (SD  $\pm$  8.39), 48.5% were caucasians and women-to-men ratio was 12:1. Mono-injection occurred in 175 patients (60.55%); pauci-injection in 68 patients (23.53 %) and poly-injection in 46 patients (15.92%). 635 joints were prospectively studied through T4; 403 through T12 and 313 through T24. The best outcome predictors to IAI (> 70%) were ( $p < 0.05$ ): VASr: T4- wrist and knee joints, use of methotrexate; T12- MCP joint, higher TH dose, non-Caucasians, functional class 2; T24- MCP joint, higher TH dose, polyarticular injection, non-Caucasians functional class 2. VASmv: T4- elbow and knee joints; T12- MCP joint, lower mean age, functional class 2, use of chloroquine, no previous IAI; T24- MCP joint, higher TH dose, higher total TH dose, polyarticular injection, lower mean age, functional class 2. VASs: T4- elbow and MCP joints, NSAID use; T12- less use of oral corticosteroids; T24- wrist, knee and MCP joints, functional class 2. Analyzing separately each outcome predictor, we observed that the variables related to better response following IAI (improvement > 70%) were: MCP followed by knee joint, and functional class 2. Variables concomitantly related to improvement < 20% and > 70% were: higher TH dose, higher total dose of TH and polyarticular injection.
- **Conclusions:** The clinical variables related to better response to TH IAI in RA patients were MCP and knee joints, and functional class 2. Some variables related both to the extremes of response to corticosteroids in these patients.

### Role of high concentrations of mannitol on the stability of hyaluronan in an oxidative stress model induced by xanthine/xanthine oxydase

Rinaudo M<sup>1</sup>, Lardy B<sup>2</sup>, Conrozier T<sup>3</sup>

<sup>1</sup>BIOMATERIALS APPLICATIONS, 6 RUE LESDIGUIÈRES, 38000 GRENOBLE (FRANCE); <sup>2</sup>UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER, GREPI AGIM FRE 3405 CNRS, 38000 GRENOBLE (FRANCE); <sup>3</sup>SERVICE DE RHUMATOLOGIE, CENTRE HOSPITALIER DE BELFORT-MONTBÉLIARD, 90000 BELFORT (FRANCE)

- **Objectives:** Osteoarthritis(OA) is a degenerative joint disease associated with harmful action of reactive oxygen species (ROS). ROS are involved in the degradation of both aggrecan and high-molecular-weight hyaluronan (HMW-HA). The later plays a key-role in the joint lubrication and the visco-elastic and shock absorbing properties of the synovial fluid (SF). Viscosupplementation consists to inject intra-articularly

exogenous HMW-HA to restore the SF rheological properties, that are dramatically decreased in OA. However the injected HA is also rapidly degraded by ROS, decreasing its effectiveness and duration of action. To evaluate the ability of Mannitol (Mn), a powerful oxygen free radical scavenger, to reduce exogenous HMW-HA degradation using a model of oxidative stress induced by xanthine (X) + xanthine oxidase (XOD). XOD is a flavoprotein that catalyzes oxidation of hypoxanthine to xanthine and then to uric acid generating high levels of superoxide anion.

- **Materials and Methods:** Hyaluronan (MW# 0.8mDa) was submitted to an oxidative stress generated by the addition of X + XOD. Then solution of the same HA + 35g/L of Mn in PBS buffer was studied. Different enzyme concentrations were used and the HA properties were studied after 24 hours of contact at ambient temperature. Changes of the viscosity of the solution were assessed by rheometry (rheology was determined using a rheometer at 25° C using a cone and plate geometry, steady-state viscosity was determined in Pa.s, as a function of the shear rate at 1s<sup>-1</sup>). HA MW was also determined before and after oxidative stress.
- **Results:** The presence of X/XO degraded HA in the conditions tested : 1) HA viscosity decreased as a function of XOD concentration, 2) HA MW decreased dramatically by 36.6%. On the opposite in presence of high concentration of Mn, HA was stabilized : 1) HA viscosity was stable, 2) HA MW decreased only slightly (-11.9%).
- **Conclusions:** High concentrations (3.5%) of mannitol protect HA from ROS-mediated degradation. These in vitro data suggest that mannitol may increase the intra-articular residence time of HA and consequently may improve clinical efficacy of viscosupplementation.

### Single intra-articular treatment with 5ml of hyaluronic acid in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized, pilot clinical trial compared with standard treatment

Font P, Romero M, Castro MC, Caracuel MA, Ruiz D, Escudero A.

RHEUMATOLOGY DEPARTMENT, HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA (IMIBIC), AVDA. MENÉNDEZ PIDAL S/N, 14004 CÓRDOBA, SPAIN.

- **Objectives:** To compare the efficacy of hyaluronic acid standard treatment with other two different posological schedules in patients with primary knee osteoarthritis.
- **Methods:** A pilot, prospective, single centre, evaluator blind, randomized, controlled clinical trial with a 6-month follow-up period was conducted. Patients with primary knee osteoarthritis (OA) diagnosis, according to American College of Rheumatology Criteria and radiological Kellgren-Lawrence grades (KL) II-III, were randomly assigned to receive: the standard treatment of 5 intra-articular (ia) injections of 2.5ml of hyaluronic acid at weekly intervals (Group I), or a single ia administration of 5ml (Group II), or 2 ia injections of 5ml with an interval of two weeks (Group III). A follow up of six months was scheduled. OMERACT-OARSI 2004 responder criteria were used for efficacy evaluation. As it is a pilot study, p values < 0.25 were considered relevant. Adverse events were recorded for safety purposes during all the study period.
- **Results:** A total of 45 patients were randomized 1:1:1 and allocated to Group I, Group II or Group III. All groups were homogenous at baseline. At early follow up (1 month), the groups I, II and III showed rates of OMERACT-OARSI responders (ITT population) of 80%, 67% and 53%, respectively ( $p = 0.30$ ). At 6-month follow up, the responders' rate in the ITT population was 92% in Group I, 64% in Group II and 70% in Group III ( $p = 0.21$ ). No differences between Group II and III were found at both early and 6-month follow up ( $p = 0.46$  and  $p = 1.00$ , respectively). Additional stratified analysis by radiological degree (ITT) showed that, in Group II, patients with KL II responded better than those with KL III. The results in the PP population were in the same line. No adverse events were recorded.
- **Conclusions:** In this pilot clinical trial in patients with knee OA, the three posological regimens were effective in providing clinical improvement up to 6 months with no safety concerns. At the end of follow up, the standard treatment achieved statistically significant differences in responders' rates vs. short treatments. No differences between short treatments were found. A single dose of 5ml could be an effective alternative for patients with mild OA KL II or with difficulties to receive standard treatment.

## Synovial Fluid Biomarkers of Innate Immune Activity Predict Osteoarthritis Progression

Band PA, Wisniewski HG, Liublinska V, Colón E, Heeter J, Karia RJ, Stabler T, Balazs EA and Kraus VB.

NYU SCHOOL OF MEDICINE, HARVARD UNIVERSITY, DUKE UNIVERSITY AND THE MATRIX BIOLOGY INSTITUTE

- Objective:** Synovial fluid (SF) biomarkers provide an indicator of local tissue conditions, and may be particularly useful for informing joint-specific treatment decisions. We here report on two synovial fluid biomarkers related to the local activity of the innate immune system, hyaluronan (HA) and TNF-Stimulated Gene-6 (TSG-6). Both of these biomarkers derive from the fluid intercellular matrix of synovial, capsular and cartilaginous tissues, and are related to innate immune activity. We hypothesize that TSG-6 activity and HA molecular weight (MW) distribution are significantly associated with the risk of radiologic OA progression, and the decision to perform total knee arthroplasty (TKA).
- Materials and Methods:** Baseline SF samples from the POP study (Predicting OA Progression) were available for 143 patient-knees of the 299 SFs originally collected. Each patient-knee was scored as either positive or negative for progressive joint space narrowing (JSN), osteophyte (OST) formation, or if TKA was performed during the 3-year follow-up. TSG-6 activity was quantified using a kinetic assay that measures the rate of HC transfer to HA covalently bound to 96-well Covalink-HA plates. HA MW distribution was determined using agarose gel electrophoresis. Sufficient SF volume for HA analysis was only available for 65 patient knees, due to the larger volume required for HA-MW analysis. Gels were fixed and stained with Stains-All. Laser scanning was used to quantitate HA-bound dye. Scanned gels were used to calculate weight average MW (Mw), and the weight fraction (%) of HA molecules below a MW of 1 million, as a measure of the preponderance of lower MW HA molecules. The relationship between biomarkers and disease progression was evaluated with logistic regression, using GEE to account for contralateral knees, and controlling for covariates as indicated in the individual analyses. Pearson correlation coefficients were analyzed to evaluate associations between biomarkers, and pain.
- Results:** Of the 143 synovial fluids analyzed for TSG-6 activity, clinical and radiologic outcome data were available for 132 patient-knees, and for all 65 in the HA cohort. The TSG-6 cohort was similar in demographics and disease characteristics to the full POP population, but the HA cohort (included in TSG-6 cohort) had worse pain and more severe radiologic change at baseline. Boxplots illustrate the median, 25 th and 75 th quartiles (box) and 5 th and 95 th percentiles (ticks). Outliers shown separately. 45% of patient-knees were -/- (no radiologic progression); 37% were -/+ (only OST progression), 9% were +/- (progression in both OST and JSN) and 8% had TKA during the 3-year observation period. TSG-6 activity is significantly different across the four progression categories. Logistic regression was performed to evaluate the relationship between the measured TSG-6 activity and the risk of OA progression. Elevated TSG-6 activity significantly increased the odds of TKA or of any-progression, and this significance was maintained after adjustment for covariates. The OR of 1.18 means that there is an 18% increase in risk of TKR per 1 nM increase in TSG-6 activity. This translates into an ~8-fold increase in the risk of TKR for knees in the top tenth percentile of TSG-6 activities compared to the median TSG-6 activity for the whole sample studied. Logistic regression performed on the full 65 knee HA cohort did not reveal a relationship between Mw and the risk of OA progression, but preponderance of HA molecules below 1 million MW (weight fraction < 1 mil) did reveal a significant relationship (highlighted). When only index knees were analyzed (N = 40), both measures of MW distribution predicted the risk of OA progression, and this relationship became stronger when adjusted for covariates. Pearson correlation coefficients between biomarkers and pain revealed a relationship between the HA-MW distribution and baseline pain for the full 65 patient-knee cohort. The same relationship was observed when the smaller index knee-only population was analyzed. TSG-6 activity did not significantly correlate to pain in the 143 knees for which TSG-6 was measured, though it did in the 65-knee cohort.
- Conclusions:** The data reveals two SF biomarkers significantly associated with the risk of OA progression. Expression of TSG-6 protein is induced by multiple inflammatory cytokines associated with the innate immune response, including TNF and IL-1. The role of HA in modulating innate immune activity has been the subject of both classical and more recent investigations, identifying the association of low MW HA with activation of innate immune activities. TSG-6 activity may be of diagnostic utility, because of its sensitivity to OA progression status, and our ability to measure TSG-6 activity with a simple colorimetric method using as little as 1-2 µl of SF. Conversely, the weaker relationship between HA-MW distribution and OA progression is not particularly useful as a diagnostic marker, but is rather of biological interest. Our working hypothesis is that these relationships are observed because SF provides a direct sampling of

inflammatory and innate immune activity in synovial, cartilaginous and capsular tissues. In conclusion, synovial fluid biomarkers were significantly associated with the risk of OA progression. In particular, TSG-6 activity may have the potential to be developed into a quantitative measure that can inform clinical decisions concerning elective knee surgery.

### **Ultrasound (US) -guided infiltration of steroids and hyaluronic acid in the common sheath of short extensor tendon and abductor longus of thumb in De Quervain's syndrome**

*Burrelli IG, Giuliani R, Tarabelli E, Vagli P\*, Turturici L\*, Vignali C*

UOC RADIOLOGIA USL12 LIDO DI CAMAIORE LUCCA; \*DIAGNOSTIC AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY UNIVERSITY OF PISA

- **Objectives:** To evaluate the efficacy of US-guided infiltration of hyaluronic acid and steroids in the common sheath of short extensor tendon and abductor longus of thumb in De Quervain's syndrome. This procedure aims to obtain a regression of the clinical status with functional improvement, in order to avoid surgical intervention.
- **Materials and Methods:** 24 patients diagnosed with De Quervain's Syndrome have been evaluated with US and treated with US-guided infiltration of hyaluronic acid and steroids. Clinical improvements were evaluated by comparing the clinical symptoms and disability according to VAS (visual analogic scale) and DASH score indexes. Pre-procedural scores have been compared to those post-procedural at 3 and 6 months.
- **Results:** Three months after the procedure a clinical improvement up to 80% reduction of VAS and DASH score indexes in 20 patients was recorded, while 4 patients had no regression of clinical symptoms and were retreated. At 6 months follow up 22 patients achieved a significant reduction of scores except for 2 patients that required a new treatment. No complications were observed.
- **Conclusions:** US guided infiltration of hyaluronic acid and steroids in De Quervain's Syndrome can significantly reduce pain and disability allowing to avoid surgical intervention.

### **Ultrasound (US) guided distension with saline solution and selective injection of corticosteroids and hyaluronic acid in subacromial bursa (SAB) for shoulder impingement syndrome (stage II Neer) treatment**

*Tarabelli E, Giuliani R, Burrelli IG, Vagli P\*, Turturici L\*, Vignali C.*

UOC RADIOLOGIA USL12 LIDO DI CAMAIORE LUCCA; \*DIAGNOSTIC AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY UNIVERSITY OF PISA.

- **Objectives:** To assess the effectiveness of US guided distension with saline solution followed by selective injection of corticosteroids and hyaluronic acid in SAB in shoulder impingement syndrome stage II Neer for treating inflammation and restore the mechanical function of the bursal buffer.
- **Materials and Methods:** 129 patients with painful shoulder where classified affected by shoulder impingement syndrome, stage II Neer, after radiological and US evaluation and treated by means of US guided injection of corticosteroids and hyaluronic acid in SAB. Clinical improvement after treatment was evaluated using a visual analogic scale (VAS-score), comparing post-procedural score, assessed at 3 and 6 months after treatment, with the pre-procedural value.
- **Results:** 3 months after treatment a clinical improvement was observed (VAS score reduced up to 80% in 89 patients, and 50% in 36 patients) while 4 cases resulted unresponsive. At 6 months the same results where confirmed in 110 patients with the exception of 15 cases in whom shoulder pain recurred.
- **Conclusions:** Our preliminary data suggest how the distension with saline solution followed by selective injection of both corticosteroids and hyaluronic acid in SAB, achieved by US guidance, provides a significant improvement of pain in patients affected by shoulder impingement syndrome interfering at least with mechanical factors responsible of onset and maintenance of symptoms.

## Viscosupplementation with a new soft-gel cross-linked Hyaluronic Acid (Hylastan SGL-80) in the management of joint pain in osteoarthritis: a six-month clinical trial

Culotta D

SPECIALIST IN ANESTHESIA, INTENSIVE CARE AND PAIN THERAPY; GERIATRICS AND GERONTOLOGY

- **Objectives:** Increasing prevalence of painful knee osteoarthritis has created an additional demand for pharmacologic management to prevent or delay surgical treatment. Viscosupplementation, via intra-articular injection of hyaluronic acid (HA), aims to restore the favorable milieu present in the non-arthritic joint. The safety profile of intra-articular HA injections for painful knee osteoarthritis is well established in a number of large first level studies, with the most common adverse effect being a self-limited reaction at the injection site. Different HA formulations are currently available worldwide, from the reference low MW preparations to more recent cross-linked, high MW formulations. Hylastan SGL-80 (Jonexa®) is a new cross-linked hyaluronic acid produced by bacterial fermentation presented as an innovative technology called "soft-gel" in administration.
- **Materials and Methods:** This is an open, non-controlled, prospective study. The study selected 53 patients (24M and 29F) evaluated by MRI (chondropathy grades I-IV). All patients enrolled had a history of symptoms for at least 12 months and insufficient/failed response to analgesics and/or regular non-steroidal anti-inflammatories and had failed treatment with steroids infiltration. Before undergoing viscosupplementation, with Hylastan SGL-80, all patients underwent arthrocentesis (with volumes between 30 and 70 ml, after local anesthesia with lidocaine 2%) and therapy with pulsed magnetic fields (47-57 Gauss, 30-45 min a days for 14-16 days) in order to reduce inflammation of the joint. Evaluation was carried out at 7-15 days and at 3 and 6 months by patients' self-administered VAS (score 0-10).
- **Results:** In the first 7/10 days after infiltration with Hylastan SGL-80, 43 patients reported pain (VAS score > 6) or a feeling of articular "kneading"; after 15 days only 8 patients reported pain (VAS score > 6). After 3-4 weeks, the majority of patients (40/53) reported a marked functional improvement (walking up and down stairs) and reduction in pain (VAS score 2-4). 10 patients reported improvement after 40/45 days from infiltration (VAS score 4-5). Only 3/53 patients had no significant improvement and were given total knee replacement. After 3 months 50/53 patients had maintained the improvement induced by the infiltration (VAS score 2-4) while after 6 months 37/53 still showed a good functional component with occasional intake of NSAID only after prolonged exercise or long walks. Transient swelling sensations were recorded by some patients and in all cases disappeared a few days after treatment. None of the patients reported adverse effects.
- **Conclusions:** It is important to highlight that 31/53 patients were subjected to infiltration with a low molecular weight HA 1-3 years before treatment with Hylastan SGL-80 without obtaining substantial improvements. Particularly impressive is the percentage of patients reporting high satisfaction with treatment and relevant improvement of joint function (ability to climb stairs or walk on uneven ground) just 15 days after infiltration with Hylastan SGL-80. This study showed that Hylastan SGL-80, administered after treatment with pulsed magnetic fields (47-57 Gauss) with the aim to reduce joint inflammation, achieved marked pain reduction and joint function improvements that were maintained for a period of at least 6-8 months.

# Jonexa

hylastan SGL-80

SOFT-GEL

Tecnologia in movimento

Una tecnologia nuova  
e diversa dalle altre che  
supera il concetto di  
Peso Molecolare

Terapia infiltrativa articolare  
con Acido Ialuronico



**ABIOTEN**  
PHARMA

# JONEXA

## COMPOSIZIONE

Jonexa è un liquido viscoelastico sterile, incolore, apirogeno, a pH neutro e con osmolalità compatibile con il liquido sinoviale. **Jonexa è un derivato dall'hyalastan, un gel di ialuronato di sodio (HA) chimicamente crosslinkato con divinilsulfone e un liquido di ialuronato di sodio.** Jonexa è una miscela composta da un gel di hyalastan e un liquido a base di HA nel rapporto gel-liquido di 80:20. Lo ialuronato di sodio utilizzato nella preparazione del Jonexa è ottenuto da fermentazione batterica. Lo ialuronano (ialuronato di sodio) è uno zucchero complesso naturale appartenente alla famiglia dei glicosaminoglicani costituita da un polimero a catena lunga di unità disaccaridiche ripetute di D-glicuronato di sodio e N-acetil-D-glucosamina, unite per mezzo di legami glicosidici  $\beta$ -1,3 e  $\beta$ -1,4.

1 ml di Jonexa contiene polimeri di ialuronano (modificati e immo-  
dicati) 10,5  $\pm$  1 mg, cloruro di sodio 8,5 mg, idrogeno fosfato disodico eptaidrato 2,2 mg, diidrogeno fosfato sodicomoidrato 0,26 mg, acqua per preparazioni iniettabili (WFI) q.b.

## CARATTERISTICHE

Jonexa è metabolizzato nell'organismo in modo biologicamente simile allo ialuronano. Lo ialuronano è uno dei componenti del liquido sinoviale e ne determina le caratteristiche di viscoelasticità. Le proprietà meccaniche (viscoelastiche) di Jonexa sono simili a quelle del liquido sinoviale e superiori rispetto a quelle delle soluzioni a base di ialuronano immo-  
dicato di simile concentrazione. Jonexa ha un'elasticità (storage modulus G') a 5 Hz fra i 20 e i 150 Pascal (Pa) ed una viscosità dinamica (shear viscosity) ( $\eta$ ) compresa fra i 30 e i 100 Pascal/secondo (Pas) misurata a 1 s<sup>-1</sup>. L'elasticità e la viscosità del liquido sinoviale del ginocchio in soggetti di età compresa fra i 18 e i 27 anni, misurate con una tecnica sovrapponibile a 2,5 Hz, sono rispettivamente pari a G' = 117 Pa e G'' = 45 Pa. Le siringhe precaricate con Jonexa sono sterilizzate al termine di ogni processo produttivo mediante calore.

## INDICAZIONI E USO

- Jonexa ricostituisce temporaneamente la viscoelasticità del liquido sinoviale;
- Jonexa apporta benefici clinici ai pazienti in tutti gli stadi di artrosi delle articolazioni;
- Jonexa è più efficace nei pazienti che utilizzano attivamente e regolarmente l'articolazione affetta dalla patologia;
- Jonexa raggiunge il suo effetto terapeutico tramite la viscosupplementazione, un processo attraverso il quale lo stato fisiologico e le caratteristiche reologiche dei tessuti dell'articolazione artrosica vengono ripristinati. Jonexa è indicato per l'uso intra-articolare soltanto da parte di un medico per il trattamento sintomatico del dolore associato all'artrosi del ginocchio. La viscosupplementazione con Jonexa è indicata per alleviare il dolore e le limitazioni funzionali, permettendo un movimento più esteso dell'articolazione.**

## CONTROINDICAZIONI

- Non somministrare Jonexa a pazienti con ipersensibilità nota (allergia) alle preparazioni a base di ialuronano (ialuronato di sodio).
- Jonexa non deve essere utilizzato in presenza di infezioni o gravi infiammazioni o di dermatopatie o infezioni cutanee nell'area sede dell'iniezione.
- Jonexa non deve essere utilizzato se prima dell'iniezione si è verificato un versamento intra-articolare di notevole entità.
- Jonexa non deve essere iniettato nell'articolazione in presenza di stasi venosa o linfatica nell'arto affetto dalla patologia.

## AVVERTENZE

- Non usare in concomitanza disinfettanti contenenti sali di ammonio quaternario per la preparazione della cute in quanto in loro presenza lo ialuronano potrebbe precipitare.
- Non iniettare al di fuori dell'articolazione o nei tessuti o nella capsula sinoviale.
- Non iniettare all'interno di un vaso.

## PRECAUZIONI

- La sicurezza e l'efficacia di Jonexa per condizioni diverse dall'artrosi del ginocchio non sono state stabilite.
- Come per tutte le procedure invasive relative alle articolazioni, si raccomanda che il paziente eviti qualsiasi attività motoria eccessiva dopo l'iniezione intra-articolare e che riprenda la piena attività entro qualche giorno.
- Jonexa non è stato sperimentato nelle donne in gravidanza o in bambini/ragazzi di età inferiore a 18 anni.
- Deve essere adottata una tecnica di somministrazione rigorosamente asettica.
- Non usare Jonexa se la confezione è aperta o danneggiata. Il contenuto della siringa è sterile e monouso. Il contenuto della siringa deve essere usato immediatamente dopo l'apertura della confezione. Gettare ogni residuo di hyalastan SGL-80 inutilizzato. Non risterilizzare Jonexa.

## EFFETTI INDESIDERATI

- In uno studio clinico controllato, gli effetti indesiderati a carico del ginocchio target più frequentemente riportati durante la fase di trattamento iniziale considerati correlati al trattamento di studio e/o alla procedura includono artralgia, rigidità e edema articolare.
- "Altri" effetti indesiderati (quelli verificatisi non a carico del ginocchio target) considerati correlati al trattamento di studio e/o alla procedura comprendevano confusione, disgeusia (alterazione del senso del gusto), cefalea, irritazione cutanea, nausea e vomito.
- Gli effetti indesiderati riportati nella fase di ripetizione del trattamento per il ginocchio target e gli "altri" effetti indesiderati sono risultati simili per natura e frequenza agli eventi che si sono manifestati durante la fase iniziale del trattamento.
- Il profilo di sicurezza dalla fase iniziale del trattamento dello studio è stato confermato durante la fase di ripetizione del trattamento, indicando nessun aumento di effetti collaterali nei pazienti sottoposti a trattamento ripetuto con Jonexa.

## DOSAGGIO E SOMMINISTRAZIONE

- Iniettare a temperatura ambiente.
- Attenersi rigorosamente a tecniche asettiche.
- L'uso di anestetici topici e sottocutanei non è necessario; il loro utilizzo è a discrezione del medico.
- Utilizzare solo aghi dal calibro 18 al calibro 20.
- Rimuovere il liquido sinoviale o il versamento prima di ogni iniezione di Jonexa. Aspirare delicatamente l'articolazione.
- Non utilizzare la stessa siringa per aspirare il liquido sinoviale e per iniettare Jonexa, ma usare lo stesso ago da calibro 18 a calibro 20.
- Estrarre la siringa di Jonexa dalla confezione tenendo stretto il corpo della siringa senza toccare lo stelo dello stantuffo.
- Prestare particolare attenzione durante la rimozione del beccuccio della siringa di Jonexa utilizzando procedure strettamente asettiche.
- Per garantire una tenuta perfetta ed evitare la fuoriuscita durante la somministrazione, assicurarsi che l'ago sia saldamente inserito sulla siringa tenendo ben saldo il connettore Luer.
- Non serrare o esercitare un'eccessiva pressione durante l'applicazione dell'ago o la rimozione della protezione dell'ago in quanto si potrebbe rompere la punta della siringa.
- Iniettare Jonexa solo nello spazio sinoviale.

## LINEE GUIDA PER IL DOSAGGIO

Il regime di trattamento raccomandato è di un'iniezione intra-articolare secondo lo schema posologico di una iniezione (4 ml) di Jonexa o due iniezioni (4 ml ciascuna) di Jonexa a distanza di due settimane l'una dall'altra.

Il regime di trattamento può essere ripetuto dopo 26 settimane dal trattamento iniziale se giustificato dai sintomi del paziente.

## DURATA DELL'EFFETTO

È stata dimostrata una durata massima dell'effetto del Jonexa fino a 26 settimane dopo una singola iniezione o dopo due iniezioni. **È stata anche dimostrata la durata dell'effetto di un ciclo ripetuto di trattamento con Jonexa fino ad ulteriori 26 settimane.** Il trattamento con Jonexa interessa solo l'articolazione sede dell'iniezione e non produce un effetto sistemico generale.

## CONTENUTO PER 1ml

Jonexa contiene i componenti elencati nella Tabella 1.  
Tabella 1: Componenti di Jonexa

Componente	Contenuto per 1 ml
Polimeri di ialuronano (modificati e immo- dicati)	10,5 $\pm$ 1 mg
Cloruro di sodio	8,5 mg
Idrogeno fosfato disodico eptaidrato	2,2 mg
Diidrogeno fosfato sodico monoidrato	0,26 mg
Acqua per preparazioni iniettabili	q.b.

## CONFEZIONE

Il contenuto di ogni siringa di Jonexa è sterile e apirogeno. Jonexa è fornito in una siringa di vetro da 5 ml precaricata con circa 4 ml di Jonexa. Conservare Jonexa a una temperatura fra 2 e 30°C.

Repertorio Ministeriale dei dispositivi medici: 284766/R

Codice CND: P900402

Dispositivo Medico CE0086

1 siringa pre-riempita da 5 ml  
contenente 4 ml di Hyalastan

150,00 €

Dispositivo Medico

  
**ABIOTEN**  
PHARMA



## *Oggi, il mondo di domani*

Oggi, il mondo di domani è l'impegno ad agire per un presente responsabile ed un futuro sostenibile. Per Bristol-Myers Squibb significa innanzitutto sviluppare farmaci che realmente possano fare la differenza nella vita delle persone per prolungare e migliorare la vita umana. Ma significa anche avere la piena consapevolezza degli obblighi verso la comunità locale e globale, trasformandoli in impegno concreto. Il nostro impegno guarda al futuro e alle realtà più lontane ma inizia nel presente e dai luoghi a noi più vicini. **Oggi, per il domani.**





# ANTIAGE

Associazione Nazionale per la Terapia Intra Articolare dell'Anca  
con Guida Ecografica

IL REGISTRO DELLA TERAPIA  
INFILTRATIVA ANTIAGE VA

# ON-LINE

# www.antiagefbf.it

il **REGISTRO  
ON-LINE**  
di tutte le  
iniezioni  
intra-articolari  
eseguite  
dagli associati  
**ANTIAGE**



L'accesso e l'utilizzo  
del database è

**GRATUITO  
PER I SOCI**

e per tutti gli specialisti  
che ne faranno richiesta

**RAPIDO E FACILE  
DA GESTIRE**



*Anca  
Spalla  
Ginocchio  
Mano e Polso*



Sei interessato?  
Richiedi user-name  
e password a:



# reumafbf@libero.it