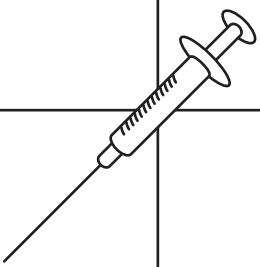


Sommario



■ La sfida delle "nano-particelle" per il miglioramento della terapia intra-articolare <i>A. Migliore, S. Tormenta</i>	3
■ Rassegna di articoli internazionali <i>A cura di: F. Giovannangeli, E. Bizzi, A. Migliore</i>	5
– A randomized study of local anesthesia for pain control during intra-articular corticosteroid injection in children with arthritis. Weiss JE, Haines KA, Chalom EC, Li SC, Walco GA, Nyirenda TL, Edelheit B, Kimura Y.	
– Amelioration of experimental arthritis by intra-articular injection of an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. Chen SY, Shiu AL, Wu CL, Wang CR.	
– Adipose derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of isolated knee chondral lesions: design of a randomised controlled pilot study comparing arthroscopic microfracture versus arthroscopic microfracture combined with postoperative mesenchymal stem cell injections. Freitag J, Ford J, Bates D, Boyd R, Hahne A, Wang Y, Cicuttini F, Huguenin L, Norsworthy C, Shah K.	
– Corticosteroid injections accelerate pain relief and recovery of function compared with oral NSAIDs in patients with adhesive capsulitis: a randomized controlled trial. Ranalletta M, Rossi LA, Bongiovanni SL, Tanoira I, Elizondo CM, Maignon GD.	
– Comparison of the effectivity of oral and intra-articular administration of tenoxicam in patients with knee osteoarthritis. Erbas M, Simsek T, Kiraz HA, Sahin H, Toman H.	
– Comparison of the effects of chronic intra-articular administration of tenoxicam, diclofenac, and methylprednisolone in healthy rats. Orak MM, Ak D, Midi A, Laçin B, Purisa S, Bulut G.	
– Effectiveness of fluoroscopy-guided intra-articular steroid injection for hip osteoarthritis. Subedi N, Chew NS, Chandramohan M, Scally AJ, Groves C.	
– Effectiveness of intra-articular injections of sodium hyaluronate-chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a multicenter prospective study. Rivera F, Bertignone L, Grandi C, Camisassa R, Comaschi G, Trentini D, Zanone M, Teppex G, Vasario G, Fortina G.	
– Effect of dexamethasone prodrug on inflamed temporomandibular joints in juvenile rats. Knudsen M, Bury M, Holwegner C, Reinhardt AL, Yuan F, Zhang Y, Giannini P, Marx DB, Wang D, Reinhardt RA.	
– Local infiltration analgesia is not improved by postoperative intra-articular bolus injections for pain after total hip arthroplasty. Andersen KV, Nikolajsen L, Daugaard H, Andersen NT, Haraldsted V, Søballe K.	
– Leflunomide biodegradable microspheres intended for intra-articular administration: Development, anti-inflammatory activity and histopathological studies. El-Setouhy DA, Abdelmalak NS, Anis SE, Louis D.	
– Management of knee osteoarthritis by combined stromal vascular fraction cell therapy, platelet-rich plasma, and musculoskeletal exercises: a case series. Gibbs N, Diamond R, Sekyere EO, Thomas WD.	
– Single intra-articular injection of high molecular weight hyaluronic acid for hip osteoarthritis. Rivera F.	
– Temporomandibular joint steroid injections in patients with juvenile idiopathic arthritis: an observational pilot study on the long-term effect on signs and symptoms. Stoustrup P, Kristensen KD, Küseler A, Pedersen TK, Herlin T.	
– Treatment of osteoarthritis of the knee with a combination of autologous conditioned serum and physiotherapy: a two-year observational study. Baselga García-Escudero J, Miguel Hernández Trillo P.	
– Tolerability and efficacy of 3 approaches to intra-articular corticosteroid injections of the knee for osteoarthritis: a randomized controlled trial. Wagner BS, Howe AS, Dexter WW, Hatzenbuehler JR, Holt C, Haskins AE, Lucas FL.	
– Anterolateral portal is less painful than superolateral portal in knee intra-articular injection. Lee SY, Gn KK, Chung BJ, Lee SW, Kim TK.	
– Efficacy study of two novel hyaluronic acid-based formulations for viscosupplementation therapy in an early osteoarthrotic rabbit model. Kaderli S, Viguerie E, Watrelot-Vriveau D, Roger T, Gurny R, Scapozza L, Möller M, Boulocher C, Jordan O.	
– Efficacy of multimodal analgesia injection combined with corticosteroids after arthroscopic rotator cuff repair. Perdreau A, Joudet T.	
– Effect of particle size on the biodistribution of nano- and microparticles following intra-articular injection in mice. Pradal J, Maudens P, Cabay C, Seemayer CA, Jordan O, Allémann E.	
– Risk of infection after intra-articular steroid injection at the time of ankle arthroscopy in a Medicare population. Werner BC, Cancienne JM, Burris MT, Park JS, Perumal V, Cooper MT.	
– The efficacy and safety of sodium hyaluronate injection (Adant®) in treating degenerative osteoarthritis: a multi-center, randomized, double-blind, positive-drug parallel-controlled and non-inferiority clinical study. Xin Y, Jianhao L, Tiansheng S, Yongqiang H, Weimin F, Ming C, Tiezheng S, Jianhua Y, Liang X, Xiaoyuan G, Yongping C.	
– Effect on pain and symptoms of aspiration before hyaluronan injection for knee osteoarthritis: a prospective, randomized, single-blind study. Zhang Q, Zhang T.	
– Efficacy and safety profile of a compound composed of platelet-rich plasma and hyaluronic acid in the treatment for knee osteoarthritis (preliminary results). Abate M, Verna S, Schiavone C, Di Gregorio P, Salini V.	
– Efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections and exercise-based rehabilitation programme, administered as isolated or integrated therapeutic regimens for the treatment of knee osteoarthritis. Saccomanno MF, Donati F, Careri S, Bartoli M, Severini G, Milano G.	
■ Rassegna Poster presentati al III Simposio Internazionale ISIAT	17

E D I T O R S

Prof. A. MIGLIORE

Reumatologia, Ospedale S. Pietro,
Fatebenefratelli, Roma

Dott. S. TORMENTA

Radiologia, Ospedale S. Pietro,
Fatebenefratelli, Roma

E D I T O R I A L B O A R D

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

C. FOTI

Medicina Fisica e Riabilitativa, Roma

L. GATTA

Medico dello Sport

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 valutarne le controindicazioni. Tale confronto è particolarmente importante per farmaci usati raramente o da poco immessi sul mercato.

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

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

Finito di stampare Settembre 2016 Da: TI printing S.r.l. - 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.antagefbf.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 - <http://www.verduci.it>

Editoriale



La sfida delle “nano-particelle” per il miglioramento della terapia intra-articolare

Nel corso della rassegna degli articoli di questo numero presentiamo un lavoro di ricerca sulle nano e micro particelle per la terapia intra-articolare.

Si tratta di uno studio che ci dà spunto per spiegare ed illustrare i nuovi orizzonti della terapia intra-articolare. Attualmente, la ricerca delle aziende farmaceutiche è rivolta allo sviluppo di nuovi prodotti di acido ialuronico, differenti per peso molecolare, concentrazione e per la combinazione con altre sostanze. Queste ricerche non hanno al momento portato a significativi miglioramenti degli effetti della terapia intra-articolare con acido ialuronico che in generale non superano il 40-60% di riduzione di sintomi osteoartrosici. Anche per questi motivi è in corso lo sviluppo di prodotti alternativi, sia come presidi terapeutici che come farmaci per la terapia intra-articolare, soprattutto nell’ambito dell’artrosi.

In particolare, si sta studiando la possibilità di poter veicolare farmaci già noti o biotecnologici o target-specifici attraverso micro o nano-particelle: questa è senza dubbio la sfida più importante che la ricerca della terapia intra-articolare deve affrontare.

Si potrebbero così ampliare gli orizzonti terapeutici anche alle malattie infiammatorie arititiche con la possibilità di ridurre i costi, spesso elevati, del trattamento.

È certamente necessaria l’acquisizione di molti dati e studi sull’attività e il comportamento delle nano-particelle; la ricerca spazia dalle micro-sfere alle micro-sponghe e ad altri sistemi di slow delivery. I punti chiave importanti sono: le dimensioni delle particelle, la capacità di ritenere il farmaco che si vorrebbe veicolare all’interno dell’articolazione, i tempi di rilascio, la biodegradabilità e la sicurezza del materiale impiegato nelle nano particelle. Tuttavia, questo è l’obiettivo ed il passo in avanti della ricerca presente e futura, ovvero poter veicolare all’interno dell’articolazione uno o più farmaci che siano capaci di colpire insieme o sequenzialmente diversi target all’interno di un’articolazione a secondo della malattia e del suo grado di avanzamento.

La sfida è senza dubbio importante e i quesiti a cui rispondere sono molteplici ma è un campo di ricerca che certamente nel tempo darà il suo frutto e che quindi



Alberto Migliore, MD



Sandro Tormenta, MD

avrà una sua connotazione all'interno del management delle malattie osteo-articolari, potendo fornire una terapia specifica e "intelligente", dovuta alla capacità di colpire target specifici e di essere efficace al tempo giusto.

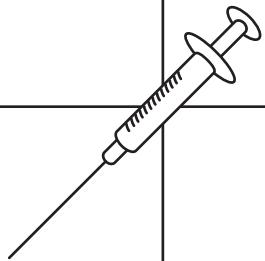
Ci auguriamo che la ricerca nel settore possa progredire speditamente, pur essendo coscienti delle grandi difficoltà che questo settore comporta.

Buon lavoro a tutti.

Alberto Migliore, MD
Sandro Tormenta, MD

Rassegna di articoli internazionali

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



Pediatr Rheumatol Online J. 2015 Aug 27;13:36. doi: 10.1186/s12969-015-0034-8.

A randomized study of local anesthesia for pain control during intra-articular corticosteroid injection in children with arthritis.

Weiss JE, Haines KA, Chalom EC, Li SC, Walco GA, Nyirenda TL, Edelheit B, Kimura Y.

Le iniezioni intra-articolari di corticosteroidi (IACI) sono ampiamente utilizzate dai Reumatologi Pediatrici nel trattamento delle artriti croniche. Frequentemente vengono utilizzati anestetici locali per il controllo del dolore correlato alla procedura infiltrativa, ma la loro reale efficacia non è ancora del tutto chiara. In questo studio gli autori hanno valutato il livello di dolore associato a differenti trattamenti anestetici, Numby® 900 Iontophoretic Drug Delivery System (Iomed, Inc., Salt Lake City, UT) che rilascia una soluzione topica di lidocaina HCL 2 % ed epinefrina 1:100.000 a livello cutaneo utilizzando la corrente elettrica o l'applicazione della crema EMLA®, con o senza l'utilizzo di lidocaina sottocutanee (SQBL) durante l'IACI del ginocchio in bambini e ragazzi affetti da artrite idiopatica giovanile e malattia di Lyme. Trattasi di uno studio prospettico su 63 giovani pazienti, di età compresa tra i 4 e 21 anni, seguiti presso tre centri di Reumatologia pediatrica che stavano effettuando infiltrazioni intra-articolari di corticosteroidi a carico del ginocchio. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: 1) solo anestetico topico (EMLA® o Numby® (E/N)), 2) anestetico topico associato a SQBL. La ionoforesi con lidocaina avrebbe il vantaggio di determinare una maggiore capacità di penetrazione in un tempo minore (8.6 mm dopo 20 min di applicazione) rispetto all'applicazione di EMLA® (5 mm dopo 60 min di applicazione). Il dolore è stato valutato al basale, durante la somministrazione dell'anestetico locale, e in seguito all'IACI (post-procedura). Sono inoltre state utilizzate la Faces Pain Scale-Revised (FPS-R), la scala comportamentale FLACC (Face, Leg, Activity, Cry, Consolability) e la PGA (parental global assessment; 0 = migliore esperienza, 10 = peggiore esperienza). 63 pazienti (44 femmine) con età media [IQR] di 10,8 [IQR = (8,2-14,4)] anni (range: 4,7-20 anni) con artrite attiva a carico del ginocchio sono stati arruolati. I punteggi di FPS-R post-procedura ($P = 0,03$), FLACC ($p = 0,02$) e PGA ($P = 0,01$) sono risultati significativamente più bassi nelle donne trattate con E/N più SQBL rispetto ai pazienti trattati con solo E/N. Le femmine nel gruppo E/N hanno mostrato un significativo peggioramento del dolore rispetto al basale ($p < 0,0004$) e una maggiore ampiezza di cambiamento nel punteggio FPS-R ($p < 0,001$) dopo la procedura se paragonato al valore basale, rispetto alle femmine nel gruppo E/N associato a SQBL, in cui invece non è stato osservato un peggioramento del loro dolore basale. Nessun cambiamento significativo in termini di livello di dolore o punteggio PGA è stato osservato tra i maschi in entrambi i gruppi di trattamento. Entrambi i trattamenti con EMLA® ($n = 33$) e Numby® ($n = 29$) sono stati ben tollerati con nessuna differenza significativa nei punteggi medi del FPS-R. I risultati dello studio suggeriscono che un anestetico locale associato a SQBL è più efficace nel controllo del dolore, rispetto alla sola somministrazione di anestetico locale. Ulteriori studi che analizzino il dolore e l'ansia legati alla procedura saranno necessari per riuscire a determinare il metodo ottimale di controllo del dolore in corso di IACI.

Clin Exp Rheumatol. 2015 Nov-Dec;33(6):839-43. Epub 2015 Aug 27.

Amelioration of experimental arthritis by intra-articular injection of an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor.

Chen SY, Shiao AL, Wu CL, Wang CR.

Un approccio farmacologico promettente per l'artrite reumatoide (RA) è quello di utilizzare farmaci mirati a bloccare specifici target coinvolti nella trasmissione del segnale cellulare. Livelli abbondanti del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) sono espressi negli strati di rivestimento del tessuto sinoviale, e l'efficacia della somministrazione sistemica di erlotinib e lapatinib, inibitori delle EGFR-tirosin-chinas (TKI), è stata dimostrata in modelli animali di artrite. Tuttavia, la loro efficacia dopo una somministrazione intra-articolare (IA) deve ancora essere valutata in articolazioni affette da Artrite Reumatoide. La somministrazione di EGFR TKI (analogo del gefitinib) è stata valutata in vivo in due modelli di CIA (collagen-induced arthritis) ed in vitro utilizzando fibroblasti sinoviali (SF) di pazienti affetti da RA (RASF) e di ratti con CIA (CIASF). E'

stata osservata una riduzione significativa degli scores artritici in ratti CIA sottoposti a iniezione intraperitoneale giornaliera del farmaco. Dopo l'esordio dell'artrite nei ratti CIA, le articolazioni della caviglia che sono state trattate con iniezione intra-articolare hanno mostrato riduzione dell'infiammazione sinoviale, della formazione del panno, delle erosioni cartilaginee e ossee come anche una riduzione degli scores istologici. Sia in CIASF che in RASF, dopo stimolazione in vitro dell'EGF umano, c'è stato un aumento dose-dipendente della proliferazione cellulare e dell'attivazione di Akt, con soppressione della risposta sotto trattamento con EGFR TKI. Questi risultati dimostrano l'effetto intra-articolare dell'iniezione di EGFR TKI sul miglioramento dell'articolazione reumatoide attraverso la soppressione dell'infiammazione sinoviale, della formazione del panno e delle erosioni cartilaginee e ossee in un modello di artrite sperimentale, supponendo quindi come possibile target farmacologico la trasduzione del segnale di EGFR IA.

BMJ Open. 2015 Dec 18;5(12):e009332. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009332.

Adipose derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of isolated knee chondral lesions: design of a randomised controlled pilot study comparing arthroscopic microfracture versus arthroscopic microfracture combined with postoperative mesenchymal stem cell injections.

Freitag J, Ford J, Bates D, Boyd R, Hahne A, Wang Y, Cicuttini F, Huguenin L, Norsworthy C, Shah K.

La gestione dei difetti condrali intra-articolari di ginocchio rimane ad oggi una sfida. L'inadeguata guarigione nelle zone sottoposte al carico comporta la compromissione della corretta distribuzione del carico con successiva predisposizione allo sviluppo di osteoartrosi. Il trattamento chirurgico dei difetti condrali a tutto spessore includono la microfrattura artroscopica e, quando opportuno, l'impianto di condrociti autologhi. Quest'ultimo metodo, tuttavia, è tecnicamente impegnativo, e potrebbe non offrire un miglioramento significativo rispetto alla microfrattura. Studi preclinici e limitati clinical trials hanno indicato la capacità delle cellule staminali mesenchimali di influenzare la riparazione condrale. Lo scopo di questo lavoro è quello di descrivere la metodologia di uno studio pilota randomizzato controllato in cui vengono messe a confronto la microfrattura artroscopica da sola, per difetti condrali isolati del ginocchio, con la microfrattura artroscopica combinata con l'iniezione intra-articolare post-operatoria di cellule staminali adipose di derivazione mesenchimale autologhe. Trattasi di uno studio pilota randomizzato controllato single-centre. 40 partecipanti di età compresa tra 18 e 50 anni, con isolati difetti condrali del condilo femorale e in attesa di effettuare una microfrattura in artroscopia sono stati randomizzati in un gruppo di controllo (che non ha ricevuto alcun trattamento aggiuntivo) e in un gruppo di trattamento (che è stato trattato con infiltrazione intra-articolare di cellule staminali adipose di derivazione mesenchimale nel post-operatorio). Gli Outcome primari sono stati la valutazione MRI del difetto cartilagineo e il Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score. Gli outcome secondari includevano una ulteriore valutazione delle lesioni a carico del midollo osseo, dell'area ossea e della mappatura della cartilagine in T2, la registrazione di una scala numerica del dolore da 0 a 10, Global Impression of Change score e una scala di soddisfazione al trattamento. Eventuali eventi avversi ed ulteriori trattamenti sono stati registrati. I dati che emergeranno dal follow-up a 12 mesi saranno utilizzati per la pubblicazione, mentre ulteriori follow-up annuali saranno necessari per valutare le differenze a lungo termine tra i due gruppi.

Am J Sports Med. 2015 Dec 9. pii: 0363546515616238.

Corticosteroid Injections Accelerate Pain Relief and Recovery of Function Compared With Oral NSAIDs in Patients With Adhesive Capsulitis: A Randomized Controlled Trial.

Ranalletta M, Rossi LA, Bongiovanni SL, Tanoira I, Elizondo CM, Maignon GD.

Le infiltrazioni intra-articolari (IA) di corticosteroidi sono largamente utilizzate nella terapia della capsulite adesiva anche se gli studi prospettici randomizzati controllati in cui viene analizzata l'efficacia di una singola infiltrazione per accelerare il miglioramento in termini di dolore e funzionalità sono scarsi. L'ipotesi degli autori è che in pazienti con capsulite adesiva, una singola infiltrazione IA di CCS senza guida ecografica, effettuata prima dell'inizio della terapia riabilitativa, sia in grado di accelerare il miglioramento del dolore e della funzionalità, se confrontata con la sola terapia con FANS e terapia riabilitativa. In questo studio randomizzato controllato 74 pazienti affetti da capsulite adesiva sono stati randomizzati a ricevere infiltrazioni IA di betametasone o FANS orali. Gli outcome clinici, la VAS del dolore, l'American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES) Shoulder Score, the abbreviated Constant-Murley score, the abbreviated Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (QuickDASH) score, sono stati valutati al basale e dopo 2, 4, 8 e 12 settimane. E' stato inoltre valutato il range di movimento passivo. I pazienti trattati con iniezioni IA di corticosteroidi hanno raggiunto un sollievo dal dolore più velocemente rispetto ai pazienti di controllo durante le prime 8 settimane dal trattamento ($P < 0.001$). Tuttavia, nessuna differenza statisticamente significativa è stata osser-

vata tra i gruppi durante la visita di follow-up finale in termini di dolore. Allo stesso modo, la funzionalità della spalla e il movimento sono migliorati in modo significativo in entrambi i gruppi durante tutte le visite di follow-up. Gli scores di funzionalità della spalla e la maggior parte dei parametri di movimento sono migliorati più velocemente nel gruppo trattato con infiltrazione IA di cortisone fino alla settimana 8 ($P < 0.001$). Anche in questo caso, differenze statisticamente significative in termini di funzionalità o movimento non sono state osservate durante la visita di follow-up finale. Nei pazienti con capsulite adesiva, una singola iniezione di corticosteroidi, sembra determinare un sollievo dal dolore e un miglioramento della funzionalità e del movimento della spalla più rapido rispetto al trattamento con FANS per via orale.

Rev Bras Anestesiol. 2015 Sep-Oct;65(5):333-7.

Comparison of the effectivity of oral and intra-articular administration of tenoxicam in patients with knee osteoarthritis.

Erbas M, Simsek T, Kiraz HA, Sahin H, Toman H.

Il Tenoxicam è un farmaco ampiamente utilizzato nel trattamento dell'artrosi ed in questo studio gli autori hanno voluto mettere a confronto l'efficacia della sua somministrazione orale con quella intra-articolare (IA). Questo studio è stato condotto tra il 2011 e il 2012 attraverso l'analisi retrospettiva dei risultati ottenuti su 60 pazienti (22 M, 38 F) affetti da gonartrosi accertata sia clinicamente che radiologicamente. I pazienti sono stati divisi in due gruppi: i pazienti del primo gruppo (tenoxicam IA, n = 30) sono stati sottoposti ad infiltrazione IA di tenoxicam 20 mg al una volta a settimana per tre settimane mentre quelli del secondo gruppo (tenoxicam orale, n = 30) a somministrazione orale di tenoxicam 20 mg una volta al giorno per tre settimane. Tutti i pazienti sono stati valutati clinicamente prima del trattamento e ad 1 settimana, 1 mese e 3 mesi dal trattamento. Sono stati valutati la VAS del dolore (0-10), il WOMAC score, l'indice di Lequesne; è stata inoltre valutata l'eventuale comparsa di eventi avversi gastrointestinali (gastrite, nausea, bruciore epigastrico, costipazione) e la compliance al trattamento. In entrambi i gruppi di trattamento sono stati osservati miglioramenti di tutti i parametri analizzati, a tutte le visite di follow-up rispetto al basale. E' stata inoltre osservata una migliore compliance e una migliore tollerabilità al trattamento nel gruppo in cui il Tenoxicam è stato somministrato per via IA. Dai dati emersi, gli autori suggeriscono che la somministrazione IA di tenoxicam potrebbe essere una valida alternativa in quei pazienti affetti da gonartrosi in cui non può essere utilizzata la somministrazione orale soprattutto a causa degli effetti collaterali gastrointestinali.

Acta Orthop Traumatol Turc. 2015;49(4):438-46.

Comparison of the effects of chronic intra-articular administration of tenoxicam, diclofenac, and methylprednisolone in healthy rats.

Orak MM, Ak D, Midi A, Laçın B, Purisa S, Bulut C.

La produzione di farmaci liofilizzati e l'utilizzo della terapia intra-articolare sono aumentati per affrontare gli effetti collaterali gastrointestinali derivanti dal trattamento cronico con farmaci anti-infiammatori non steroidi (FANS) largamente utilizzati nel trattamento della malattia degenerativa delle articolazioni. Gli autori hanno portato avanti questo studio in cui i tessuti articolari e gastrici di ratti sono stati analizzati istologicamente, per determinare e confrontare gli effetti a lungo termine del trattamento IA con un corticosteroide (metilprednisolone acetato), FANS liofilizzato (tenoxicam), e FANS non liofilizzato (diclofenac). 100 ratti Wistar sono stati randomizzati in 4 gruppi, ognuno composto da 25 ratti e sottoposto ad infiltrazione IA del ginocchio destro con cadenza settimanale: 1. Gruppo di controllo, 0.1 ml di siero; 2. Gruppo Metilprednisolone, 1 mg di metilprednisolone; 3. Gruppo tenoxicam, 1 mg di tenoxicam; 4. Gruppo diclofenac, 0.75 mg di diclofenac-NA.

I Ratti sono stati sacrificati a 48 h e 1, 2, 4, e 8 settimane dopo la decima iniezione. E' stata quindi effettuata una analisi istomorfologica a livello dei tessuti articolari e gastrici. A differenza del metilprednisolone, il diclofenac e il tenoxicam hanno determinato un aumento della fibrosi e della produzione di fibroblasti; inoltre, l'uso cronico di metilprednisolone non ha determinato effetti negativi sulla membrana sinoviale o sulla cartilagine. Dai dati emersi sembrerebbe quindi che l'utilizzo cronico di tenoxicam e diclofenac sia in grado di determinare un danno maggiore a livello articolare rispetto al trattamento cronico con steroidi.

Clin Radiol. 2015 Nov;70(11):1276-80.

Effectiveness of fluoroscopy-guided intra-articular steroid injection for hip osteoarthritis.

Subedi N, Chew NS, Chandramohan M, Scally AJ, Groves C.

Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare i benefici ottenuti dall'infiltrazione intra-articolare dell'anca con steroidi effettuata con guida fluoroscopica in soggetti con diversi gradi di severità di artrosi

dell'anca, e di investigare l'aspetto finanziario della procedura effettuata in radiologia confrontandolo con quello della stessa procedura effettuata dagli ortopedici in sala operatoria e l'impatto sui tempi d'attesa della procedura stessa. E' stato quindi condotto uno studio prospettico su pazienti sottoposti ad iniezione intra-articolare di steroidi con guida fluoroscopica durante i 9 mesi di durata dello studio. E' stata condotta una analisi comparativa dell' Oxford hip pain score pre- e 6, 8 settimane dopo l'iniezione intra-articolare. Le radiografie del bacino di tutti i pazienti sono state suddivise in quattro categorie: normali, grado lieve, moderato, o severo, secondo la classificazione di Kellgren-Lawrence modificata, ed è stato inoltre valutato il miglioramento dell'Oxford hip pain score in ognuna delle quattro categorie. Sui 100 pazienti studiati, l'aumento medio dell'hip score post-procedura di 7.32 punti conferma il beneficio statisticamente significativo della terapia ($p<0.001$, 95% intervallo di confidenza: 5.55-9.09). Non è stata osservata una differenza statisticamente significativa nell'hip score valutato al basale o cambiamenti nello score tra le quattro categorie ($p=0.51$). Un miglioramento significativo nell'hip score ($p<0.05$) è stato dimostrato in ognuna delle quattro categorie di severità a 6 e 8 settimane post-iniezione. Non sono stati inoltre osservati eventi avversi associate alla procedura. Secondo gli Autori il presente studio conferma che l'iniezione intra-articolare di steroidi con guida fluoroscopica ha una efficacia terapeutica molto alta in tutti i gradi di severità della patologia con conseguente risparmio economico e potenziale riduzione dei tempi d'attesa.

Negli ultimi anni si è ormai fatta strada la procedura infiltrativa dell'articolazione dell'anca con guida ecografica che non utilizza radiazioni ionizzanti e consente di effettuare l'infiltrazione in tempi decisamente ridotti se confrontata con la stessa procedura con guida fluoroscopica. Non possiamo quindi non far notare come con l'utilizzo della guida ecografica si risparmierebbe ulteriormente in termini di costi, di riduzione dei tempi delle lista d'attesa e che con tale metodica il paziente non verrebbe sottoposto a radiazioni ionizzanti.

J Orthop Traumatol. 2015 Nov 14.

Effectiveness of intra-articular injections of sodium hyaluronate-chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a multicenter prospective study.

Rivera F, Bertignone L, Grandi G, Camisassa R, Comaschi G, Trentini D, Zanone M, Teppex G, Vasario G, Fortina G.

Le iniezioni intra-articolari di acido ialuronico sono una terapia ormai consolidata per il trattamento dell'osteoartrosi del ginocchio. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza dell'uso di Arthrum HCS® (40 mg di acido ialuronico e 40 mg di condroitina solfato in 2 mL). Trattasi di uno studio prospettico, multicentrico, in aperto in cui sono stati arruolati uomini e donne oltre i 40 anni di età con artrosi del ginocchio documentata e WOMAC subscore A (severità del dolore) ≥ 25 . I pazienti sono stati sottoposti ad un ciclo di tre iniezioni intra-articolari effettuate con cadenza settimanale di ialuronato di sodio 2% e di condroitina solfato 2% in combinazione. Il WOMAC subscore A è stato valutato a 1, 3 e 6 mesi dopo l'ultima iniezione. 112 pazienti sono stati inclusi nello studio (donne, 66%). La media (SD) del WOMAC subscore A è diminuito da 52,1 (15,2) al momento dell'inclusione a 20,5 (19,7) a 6 mesi ($P <0,0001$). Tale valore si è mantenuto ad un valore di 25,7 anche un 1 mese dopo l'ultima iniezione ($p <0,0001$). Il sollievo dal dolore e il consumo di farmaci analgesici, entrambi valutati con la scala analogica visiva (VAS), sono risultati costantemente diminuiti. Gli autori si sono ritenuti soddisfatti/molto soddisfatti riguardo l'efficacia terapeutica di sodio ialuronato-condroitina solfato in termini di riduzione del dolore (77%), miglioramento della mobilità artricolare (78%) e riduzione del consumo di analgesici (74%). Solo un evento avverso, consistente in una tumefazione articolare, è stato osservato nel corso dello studio. Questi risultati suggeriscono che le iniezioni intra-articolari di Arthrum HCS® (ialuronato di sodio più condroitina solfato) in pazienti con osteoartrosi del ginocchio sono efficaci e sicure. Questi risultati dovranno comunque essere confermati da uno studio randomizzato controllato.

Successivi studi saranno necessari per valutare se e di quanto l'associazione sia più efficace rispetto alla sola somministrazione di HA, come anche per valutare la sua cost-effectiveness.

Arthritis Res Ther. 2015 Sep 24;17:267.

Effect of dexamethasone prodrug on inflamed temporomandibular joints in juvenile rats.

Knudsen M, Bury M, Holwegner C, Reinhardt AL, Yuan F, Zhang Y, Giannini P, Marx DB, Wang D, Reinhardt RA.

L'artrite idiopatica giovanile (JIA), spesso causa l'infiammazione dell'articolazione Temporomandibolare (ATM) che viene trattata con terapia steroidea intra-articolare e sistemica, con le preoccupazioni relative agli effetti collaterali sulle ossa in crescita. In questo studio è stato valutato l'utilizzo di un profarmaco macromolecolare di desametasone (P-DEX) con un target infiammatorio e potenzialmente utilizzabile sia per via sistemica che intra-articolare. L'infiammazione delle ATM è stata determinata iniettando due dosi di adiuvante completo di Freund (CFA) a intervalli di 1 mese nell' ATM destra di 24 ratti maschi Sprague-Dawley (utilizzando come controllo l'ATM sinistra). Quattro ratti non sono stati trattati. Con la seconda iniezione di CFA, 9 animali hanno ri-

cevuto 5 mg di P-DEX intra-articolare, 7 animali 15 mg di P-DEX nella vena della coda e 8 animali solo il CFA. I ratti sono stati sacrificati 28 giorni dopo e valutati mediante radiografia per l'altezza del ramo mandibolare (dal condilo superiore al punto più caudale del ramo mandibolare [CsGolnfl]), micro-tomografia computerizzata per la larghezza del condilo (CW) e il rapporto volume osseo/volume condilare standardizzato (BV/CV), e mediante esame istologico per le cellule infiammatorie retrodiscalì. Il target infiammatorio del P-DEX sistemico è stato confermato dall'注射 of the farmaco marcato e mediante immagini a infrarossi. L'infiammazione e la crescita ossea sono stati confrontati tra i gruppi utilizzando l'analisi della varianza e le correlazioni di Pearson. Il CFA ha causato una riduzione significativa del CsGolnfl ($p < 0,05$), ma nessun metodo di somministrazione del P - DEX ha avuto un effetto sul CsGolnfl o sul CW nel sito di iniezione del CFA. Il rapporto BV/CV è risultato significativamente ridotto sia a livello del condilo infiammato che del controllo ($p < 0,05$). L' infiltrato infiammatorio osservato era costituito principalmente da linfociti, compresi tra $16,4 \pm 1,3\%$ nei ratti trattati con sol o CFA e $< 0,01\%$ di linfociti nei controlli contralaterali ($p < 0,0001$). Sia la terapia intra-articolare con P - DEX (P-DEX ATM) ($10,1 \pm 1,2\%$) che sistemica ($8,9 \pm 1,7\%$) ha ridotto la concentrazione di linfociti ($p < 0,002$). La superficie totale di infiltrato infiammatorio era significativamente inferiore nel gruppo trattato con terapia sistemica rispetto al gruppo che ha ricevuto solo iniezioni di CFA ($2,6 \pm 1,5\text{ mm} (2)$ vs. $8,0 \pm 1,3\text{ mm} (2)$; $p = 0,009$), ma non rispetto al gruppo che ha ricevuto P - DEX intra-articolare ($8,8 \pm 1,2\text{ mm} (2)$). La terapia con alte dosi di P - DEX per via sistemica è risultata più efficace della iniezione intra-articolare a livello dell'ATM nel ridurre l'infiammazione, ma entrambe le vie di somministrazione sembrano in grado di influenzare la densità ossea.

Acta Orthop. 2015 Dec;86(6):647-53. doi: 10.3109/17453674.2015.1081340. Epub 2015 Aug 27.

Local infiltration analgesia is not improved by postoperative intra-articular bolus injections for pain after total hip arthroplasty.

Andersen KV, Nikolajsen L, Daugaard H, Andersen NT, Haraldsted V, Søballe K.

L'efficacia delle iniezioni intra-articolari in bolo dopo artroplastica totale dell'anca (THA) rimane poco chiara. Abbiamo testato l'ipotesi che le iniezioni intra-articolari in bolo somministrate ogni 6 ore dopo l'intervento di THA durante le prime 24 ore potrebbero migliorare significativamente l'analgesia nel post-operatorio. 80 pazienti sottoposti a THA sono stati sottoposti ad elevati volumi di analgesico mediante infiltrazione locale (LIA; 200 mg di ropivacaina e 30 mg ketorolac) seguiti da 4 iniezioni intra-articolari sia con ropivacaina (100 mg) che ketorolac (15 mg) (gruppo di trattamento) o di soluzione fisiologica (gruppo di controllo). Le iniezioni intra-articolari sono state associate a 4 iniezioni endovenose di soluzione salina (gruppo di trattamento) o 15 mg di ketorolac (gruppo di controllo). Tutti i pazienti hanno ricevuto la morfina come patient-controlled analgesia (PCA). L'outcome primario è stato il consumo endovenoso di morfina (PCA) mentre gli outcome secondari il consumo di morfina per via orale, l'intensità del dolore, gli effetti collaterali, la durata della degenza ospedaliera e il consumo postoperatorio di analgesici a 3, 6 e 12 settimane dopo l'intervento chirurgico. Non ci sono state differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi per quanto riguarda il consumo post-operatorio endovenoso di morfina. I punteggi del dolore post-operatorio durante la deambulazione erano più alti nel gruppo di trattamento da 24-72 ore dopo l'intervento chirurgico, ma gli altri punteggi del dolore erano simili tra i gruppi. Anche gli altri outcome secondari sono risultati sovrappponibili tra i gruppi. Dai risultati emersi gli autori sostengono che le iniezioni intra-articolari in bolo di ropivacaina e ketorolac non possono essere raccomandate come trattamento analgesico dopo THA.

Int J Pharm. 2015 Nov 30;495(2):664-70. Epub 2015 Sep 21.

Leflunomide biodegradable microspheres intended for intra-articular administration: Development, anti-inflammatory activity and histopathological studies.

El-Setouhy DA, Abdelmalak NS, Anis SE, Louis D.

La Leflunomide, farmaco appartenente alla classe dei DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs), è stata formulata in microsfere per consentire il rilascio prolungato durante l'iniezione intra-articolare. Otto formulazioni sono state sviluppate utilizzando tre polimeri biodegradabili PDLG (lattide/glicolide copolimero) e policaprolattone (PLC) con due differenti rapporti farmaco/polimero (1: 2 e 1: 4). Nel metodo di evaporazione del solvente sono stati impiegati alcool polivinilico o idrossipropil metilcellulosa come stabilizzatori. Le formulazioni sono state valutate per l'efficienza di incapsulamento, rendimento, dimensione delle particelle, schema di rilascio e SEM (surface Morphology). F6 (PDLG 5010), con una appropriata dimensione delle particelle e un rilascio prolungato, è stato scelto per gli studi in vivo in ratti con artrite indotta. I ratti sono stati divisi in 4 gruppi, ognuno composto da 6 ratti. L'artrite è stata indotta in tre gruppi mentre il gruppo 1 è stato utilizzato come gruppo di controllo. Il Gruppo 2 è stato sottoposto ad iniezione intra-articolare delle microsfere selezionate (contenenti l'equivalente di 10 mg/kg di leflunomide incorporata in microsfere in cui il polimero usato è sta-

to PDLG 5010 con rapporto di 1:4) sospese in 0.5 ml di soluzione salina. Il Gruppo 3 è stato trattato con Avara 10 mg (®) sospeso in 0.5 ml di soluzione salina per via orale. Il Gruppo 4, in cui non è stata indotta l'artrite, è stato sottoposto ad iniezione intra-articolare delle capsule vuote (senza farmaco, ma con una quantità di polimero PDLG 5010 pari a quella usata per preparare le capsule, sospese nello stesso volume di veicolo per studiare la biocompatibilità del polimero usato per formulare le capsule). Sono state effettuate misurazioni del Nuclear factor-kappa B e valutazioni istopatologiche. E' stata osservata una significativa riduzione dell'infiammazione causata da entrambi F6 e Avara (®) per os. Gli studi istopatologici hanno mostrato una minima infiltrazione da parte delle cellule infiammatorie croniche e non hanno invece mostrato angiogenesi in F6 rispetto ad Avara (®). I risultati hanno anche dimostrato la biocompatibilità del polimero utilizzato.

J Pain Res. 2015 Nov 9;8:799-806. doi: 10.2147/JPR.S92090. eCollection 2015.

Management of knee osteoarthritis by combined stromal vascular fraction cell therapy, platelet-rich plasma, and musculoskeletal exercises: a case series.

Gibbs N, Diamond R, Skeyere EO, Thomas WD.

L'artrosi si ginocchio è caratterizzata da dolore articolare persistente, rigidità, deformità articolari, danni ai legamenti, e atrofia della muscolatura. La complessità della malattia ne rende difficile il trattamento. Non esistono, ad oggi, farmaci in grado di arrestare la progressione della malattia, ed i pazienti sono quindi costretti ad utilizzare cronicamente antidolorifici, anti-infiammatori, o a ricorrere all'intervento chirurgico di arthroprotesi. Quattro pazienti con artrosi sintomatica del ginocchio sono stati valutati per essere trattati con un programma di riabilitazione in associazione ad iniezioni intra-articolari di StroMed (cellule vascolari stromali autologhe concentrate mediante cavitazione ultrasonica da lipoaspirato) e plasma ricco di piastrine (PRP). Il Knee Injury e l'Osteoarthritis Outcome Score questionnaire (KOOS) sono stati somministrati ai pazienti insieme a test di funzionalità fisica nel corso di un periodo di 12 mesi. Il primo paziente ha raggiunto un risultato terapeutico massimo di 100 in tutte e cinque le sottoscale KOOS (ginocchio sinistro), e di 100 per quattro sottoscale (ginocchio destro). Il secondo paziente ha raggiunto un punteggio di 100 in tutte e cinque le sottoscale KOOS (ginocchio sinistro), e superiore a 84 in tutte le sottoscale (ginocchio destro). Il trattamento del terzo paziente ha determinato un miglioramento dei risultati in entrambe le ginocchia > di 93 in tutte e quattro le sottoscale KOOS, e 60 per la Function in Sport and Recreation subscale. Il quarto paziente è migliorato fino a 100 in tutte e cinque le sottoscale KOOS. In tutti i pazienti, i test "Get up and Go" e "salire le scale" sono tornati alla normalità (un valore pari a zero). Questo case series indica che un miglioramento dei risultati può essere ottenuto quando la terapia cellulare autologa con la frazione vascolare stromale (StroMed) è combinata con gli esercizi tradizionali e PRP. Delle sette articolazioni trattate sono migliorati in tutti i pazienti sia lo score del dolore (> 96) che la qualità di vita (> 93). La valutazione funzionale della mobilità è tornata alla normalità. Questo semplice trattamento sembra essere promettente per i disturbi artrosici.

J Orthop Traumatol. 2015 Oct 8. [Epub ahead of print]

Single intra-articular injection of high molecular weight hyaluronic acid for hip osteoarthritis.

Rivera F.

Le iniezioni intra-articolari (IA) di acido ialuronico (HA) nell'articolazione dell'anca sembrano essere sicure e ben tollerate, ma solo un piccolo numero di studi clinici randomizzati nell'uomo è stato pubblicato. L'obiettivo di questo studio prospettico è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di una singola iniezione IA di HA ad alto peso molecolare (2800 kDa, Coxarthrum) in pazienti affetti da atrosi d'anca. Tutti i pazienti hanno ricevuto una singola somministrazione IA di ialuronato di sodio 2.5 (75 mg/3 mL) ad elevato peso molecolare. E' stata utilizzata una guida fluoroscopica che richiede un mezzo di contrasto iodato (Iopamidolo, 1 ml), che mette in evidenza la capsula prima di somministrare l'HA. I pazienti sono stati valutati prima dell'iniezione IA (T0), dopo 3 mesi, dopo 6 mesi e dopo 1 anno dall'iniezione. I risultati sono stati valutati dal Brief Pain Inventory (BPI II), Harris Hip Score e una scala analogica visiva del dolore (dolore VAS). Tutti i pazienti trattati sono stati considerati per l'analisi statistica. Duecento sette pazienti sono stati inclusi nello studio. L'età media era di 67 anni (range 46-81). Per quanto riguarda il BPI severity score, i cambiamenti nel dolore tra T0 e le successive tre visite sono risultati statisticamente significativi ($p < 0,001$). Le variazioni di punteggio del dolore rispetto alla visita precedente sono risultate statisticamente significative in termini di worst pain nel secondo trimestre post-intervento ($p = 0,037$) e per il dolore medio nel secondo semestre post-intervento ($p = 0,043$). L'evoluzione dell' Hip Harris Score era statisticamente significativa ($p < 0,001$) tra T0 e le successive visite (T0 + 3 mesi, T0 + 6 mesi e T0 + 12 mesi); dopo un cambiamento significativo tra T0 e T0 + 3 mesi, il punteggio è rimasto stabile. L'evoluzione della VAS del dolore ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo ($p < 0,001$) tra T0 e T0 + 3 mesi; da allora in poi è rimasto stabile rispetto al primo trimestre post-intervento.

Nessun evento avverso grave è stato osservato; sono stati osservati solo 12 casi (0,5%) di dolore associato a sinovite transitoria. Questo studio suggerisce che una singola iniezione IA di Coxarthrum possa essere efficace a partire dal terzo mese, e che i risultati sono stabili o continuano a migliorare fino a 1 anno.

Ci stupisce che ad oggi venga ancora utilizzata la guida fluoroscopica quando abbiamo a disposizione la guida ecografica, meno costosa e più sicura per il paziente in quanto consente di non utilizzare radiazioni ionizzanti. I risultati dello studio inoltre, necessitano di ulteriori studi con gruppo di controllo, per essere confermati.

Pediatr Rheumatol Online J. 2015 Dec 21;13(1):62. doi: 10.1186/s12969-015-0060-6.

Temporomandibular joint steroid injections in patients with juvenile idiopathic arthritis: an observational pilot study on the long-term effect on signs and symptoms.

Stoustrup P, Kristensen KD, Küseler A, Pedersen TK, Herlin T.

L'infiammazione dell'articolazione temporomandibolare (ATM) in pazienti con artrite idiopatica giovanile (JIA) può determinare dolore oro-facciale e malfunzionamento dell'ATM. Le iniezioni intra-articolari di corticosteroidi (IACI) sono state proposte come una modalità di trattamento nei confronti dei segni e sintomi orofacciali correlati all'artrite dell'ATM. Tuttavia, la conoscenza effettiva riguardo la durata di queste iniezioni rimane una domanda aperta. Lo scopo di questo studio pilota osservazionale prospettico è stato quello di valutare gli effetti a breve e lungo termine di IACI sui sintomi oro-facciali. Tredici pazienti con JIA e segni e sintomi oro-facciali correlati all'artrite sono stati inclusi in questo studio pilota prospettico (media 17,2 anni, IQR 15-18,4 anni). Tutti i pazienti hanno ricevuto IACI a carico dell' ATM (11 bilaterali e due unilaterali) a causa di una inadeguata risposta a precedenti trattamenti per la gestione del dolore. Sono state eseguite tre valutazioni cliniche standardizzate: T1 prima del trattamento, T2 a breve termine di follow-up (in media 34 giorni dopo il trattamento), T3 a lungo termine di follow-up (media 333 giorni dopo il trattamento). Una significativa riduzione del dolore è stata osservata a breve termine di follow-up (T2). La risoluzione del dolore oro-facciale dopo IACI è stata osservata di rado in T2. In generale, il dolore peggiorava significativamente tra T2 e T3. I livelli di dolore riportati sono aumentati tra T2 e T3, ad indicare una perdita dell'effetto dell'IACI alla visita di follow-up a lungo termine (T3). Miglioramenti non significativi in termini di mobilità dell'ATM sono stati osservati sia a T2 che a T3. I risultati ottenuti suggeriscono un palliativo (non curativo) effetto delle IACI sui sintomi orofacciali legati all'artite dell'ATM.

PLoS One. 2015 Dec 28;10(12):e0145551. doi: 10.1371/journal.pone.0145551. eCollection 2015.

Treatment of Osteoarthritis of the Knee with a Combination of Autologous Conditioned Serum and Physiotherapy: A Two-Year Observational Study.

Baselga García-Escudero J, Miguel Hernández Trillo P.

Il siero autologo condizionato (ACS) che si ottiene incubando sangue venoso autologo per sei ore in una siringa appositamente progettata contenente perle di vetro, le quali stimolano i leucociti del sangue periferico a produrre una maggiore quantità di citochine anti-infiammatorie come IL-1Ra, ha dimostrato utilità clinica nel trattamento dell'artrosi del ginocchio (OA), in studi randomizzati e controllati. Tuttavia, ci sono solo alcuni report riguardo la sua efficacia nella pratica clinica quotidiana. In questo studio prospettico osservazionale di due anni si riportano i risultati di efficacia clinica del trattamento con ACS in associazione alla fisioterapia in pazienti affetti da gonartrosi sintomatica. 118 pazienti con gonartrosi unilaterale (Kellgren-Lawrence gradi I-IV), candidati alla chirurgia, ma che hanno scelto un trattamento conservativo, sono stati trattati con l'associazione di quattro iniezioni intra-articolari di ACS (2 ml ciascuna) una volta alla settimana per quattro settimane e successiva fisioterapia effettuata 4 settimane dopo l'iniezione di ACS. I principali endpoint dello studio sono stati il dolore (Numeric Rating Scale [NRS]) valutato a 0, 3, 6, 12 e 24 mesi, e il Western Ontario e McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) global score, valutato a 0 e 24 mesi. L'effect size (Cohen's d) è stato calcolato per il dolore e gli outcome WOMAC, con effect size > 0,8 considerato grande. Entro 3 mesi, ci sono stati significativi miglioramenti in termini di dolore (NRS) rispetto al basale (-63,0%, p <0,001), che si sono mantenuti oltre i 24 mesi. La media del WOMAC global score è risultata ridotta a 24 mesi rispetto al basale (-56,9%, p <0,001), così come il WOMAC subscore del dolore (-86,0%, p <0,001) e della funzionalità (-51,3%, p <0,001). L'effect size per il dolore (> 5) e il miglioramento del WOMAC (8,0-13,6) erano ampi. Solo un paziente è stato sottoposto ad intervento di artroprotesi di ginocchio durante lo studio. Il miglioramento clinico non è sembrato correlare con sesso, età, grado di Kellgren-Lawrence, o indice di massa corporea. Il trattamento con ACS e fisioterapia ha determinato una rapida riduzione del dolore, che si è mantenuta durante i due anni di durata dello studio. Questo dato è stato accompagnato da un notevole miglioramento nei punteggi WOMAC a due anni. Questi risultati suggeriscono che la terapia con ACS combinata con la fisioterapia potrebbe essere un trattamento utile per l'artrosi del ginocchio.

Orthop J Sports Med. 2015 Aug 25;3(8):2325967115600687. doi: 10.1177/2325967115600687. eCollection 2015.

Tolerability and Efficacy of 3 Approaches to Intra-articular Corticosteroid Injections of the Knee for Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial.

Wagner BS, Howe AS, Dexter WW, Hatzenbuehler JR, Holt C, Haskins AE, Lucas FL.

Diversi studi suggeriscono che l'approccio superolaterale per le iniezioni intra-articolari di cortisone per l'artrosi sintomatica del ginocchio sia più accurato rispetto agli approcci anteromediale o anterolaterale, ma ci sono pochi dati per correlare i risultati clinici con questi risultati. Inoltre, ci sono pochissimi dati che consentano di valutare il dolore di tali procedure, e questa considerazione può influenzare la scelta del medico sul tipo di approccio da utilizzare. Lo scopo di questo studio randomizzato controllato è stato quello di determinare e comparare l'efficacia e la tollerabilità dei tre approcci comunemente utilizzati per effettuare iniezioni intra-articolari del ginocchio. 53 pazienti adulti presentatisi in una clinica di medicina dello sport con gonalgia legata ad una gonartrosi dimostrata radiograficamente (gradi da I a III Kellgren-Lawrence) sono stati inclusi nello studio e randomizzati a ricevere una iniezione di cortisone per via superolaterale, anteromediale, o anterolaterale. Ai pazienti è stata somministrata una VAS del dolore riferito durante la procedura. Western Ontario e McMaster Universities Artrite Index (WOMAC) 3.1 e VAS score sono stati utilizzati per stabilire il dolore e la disfunzione prima della iniezione e ad 1 e 4 settimane di follow-up. Un totale di 53 pazienti (55 ginocchia) sono stati randomizzati per l'iniezione con approccio superolaterale (17 ginocchia), approccio anteromediale (20 ginocchia), e approccio anterolaterale (18 ginocchia). I punteggi medi di VAS per il disagio procedurale non hanno mostrato differenze significative tra i gruppi (superolaterale, $39,1 \pm 28,5$; anteromediale, $32,9 \pm 31,5$; anterolaterale, $33,1 \pm 26,6$; $P = .78$). Il punteggio WOMAC al basale era simile tra i gruppi (superolaterale, 1051 ± 686 ; anteromediale 1450 ± 573 ; anterolaterale, 1378 ± 673 ; $P = .18$). Il punteggio WOMAC è diminuito a 1 e 4 settimane in tutti i gruppi, senza differenze statisticamente tra loro. Altri studi hanno dimostrato che l'approccio laterale è il più preciso. Questo studio non ha valutato l'accuratezza, ma ha dimostrato che tutti e 3 gli approcci mostrano un beneficio clinico complessivo simile a 4 settimane di follow-up. Anche il dolore procedurale non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i gruppi.

Knee Surg Relat Res. 2015 Dec;27(4):228-32. doi: 10.5792/ksrr.2015.27.4.228. Epub 2015 Dec 1.

Anterolateral Portal Is Less Painful than Superolateral Portal in Knee Intra-Articular Injection.

Lee SY, Gn KK, Chung BJ, Lee SW, Kim TK.

Le iniezioni intra-articolari del ginocchio sono comunemente eseguite nella pratica clinica per il trattamento di vari disturbi del ginocchio come l'artrosi e l'artrite reumatoide. Quando si decide che tipo di accesso utilizzare per l'iniezione, dovrebbe essere preso in considerazione anche il dolore procedurale. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare se l'iniezione con accesso antero-laterale provochi meno dolore durante la procedura e un migliore sollievo dal dolore rispetto all'accesso superolaterale. Un totale di 60 pazienti con artrosi primaria del ginocchio sono stati randomizzati in due gruppi in base ai due tipi di approcci, antero-laterale o supero-laterale. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a tre iniezioni intra-articolari con cadenza settimanale, la prima di acido ialuronico (20 mg) e triamcinolone (40 mg), la seconda e la terza di solo acido ialuronico. Sono stati valutati utilizzando la scala VAS, il dolore al basale, il dolore procedurale e il dolore a 4 settimane. L'iniezione attraverso l'accesso antero-laterale ha provocato meno dolore (VAS, 1.5 ± 1.3) rispetto all'accesso superolaterale (VAS, 1.5 vs. 2.7; $p = 0,004$). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative in termini di capacità di alleviare il dolore a 4 settimane tra i due gruppi ($p = 0,517$). Gli autori concludono che è preferibile utilizzare l'accesso antero-laterale per l'iniezione intra-articolare del ginocchio in quanto provoca meno dolore e determina un sollievo dal dolore paragonabile a quello ottenuto con l'accesso supero-laterale.

Eur J Pharm Biopharm. 2015 Oct;96:388-95.

Efficacy study of two novel hyaluronic acid-based formulations for viscosupplementation therapy in an early osteoarthrotic rabbit model.

Kaderli S, Viguer E, Watrelot-Virieux D, Roger T, Gurny R, Scapozza L, Möller M, Boulocher C, Jordan O.

La Viscosupplementazione (VS) è una terapia utilizzata nel trattamento dell'artrosi (OA) costituita da ripetute iniezioni intra-articolari di acido ialuronico (HA). E' ormai noto che sia in grado di alleviare il dolore e aumentare la mobilità articolare, ripristinando l'omeostasi articolare. In questo studio, gli effetti di due nuove formulazioni a base di HA in forma di idrogel sono state valutate e confrontate con una formulazione pura di HA commerciale, in un modello animale di conigli in cui è stata indotta una OA precoce mediante trazione del legamento crociato anteriore (ACLT). La prima formulazione testata era un idrogel ibrido composto da HA e chitosano riacetilato, un biopolimero considerato avere un potere condroprotettivo. La se-

conda formulazione consisteva in un nuovo polimero di HA legato a molecole antiossidanti (HA-4aminore-sorcinolo, HA-4AR) che mirano a ridurre lo stress ossidativo presente nell'OA e ad aumentare la persistenza dell'HA nell'articolazione. La ACLT è stata eseguita sui conigli per determinare cambiamenti strutturali paragonabili a quelli che si osservano nell'artrosi traumatica. Sono stati osservati gli effetti protettivi delle diverse formulazioni nella fase iniziale della patologia in modo randomizzato. La cartilagine, la membrana sinoviale, e l'osso subcondrale sono stati valutati da tecniche di indagine complementari quali il punteggio morfologico, la microscopia elettronica a scansione, il punteggio istologico, e la micro-tomografia computerizzata. In questo studio, è stato dimostrato che l'ACLT è in grado di riprodurre con successo le caratteristiche articolari dell'OA iniziale presenti negli esseri umani. L'HA e l' HA-4AR idrogel hanno mostrato di possedere un moderato effetto protettivo sulla cartilagine, come evidenziato dalla micro-TC. L' HA-4AR si è dimostrata l'unica formulazione in grado di diminuire l'ipertrofia della membrana sinoviale. Infine, l'idrogel ibrido HA-chitosano riacetilato ha sorprendentemente mostrato un maggiore rimodellamento dell'osso subcondrale e formazione di difetti cartilaginei. Saranno necessari ulteriori studi per trovare formulazioni più efficaci da utilizzare nella viscosupplementazione.

Orthop Traumatol Surg Res. 2015 Dec;101(8 Suppl):S337-45. doi: 10.1016/j.otsr.2015.09.006. Epub 2015 Nov 10.

Efficacy of multimodal analgesia injection combined with corticosteroids after arthroscopic rotator cuff repair.
Perdrea A, Joudet T.

Nonostante l'intervento in artroscopia di riparazione della cuffia dei rotatori sia minimamente invasivo, i pazienti lamentano un considerevole dolore post-operatorio, soprattutto nelle prime 48 ore. Questo studio ha valutato l'efficacia e la sicurezza a breve termine dell'iniezione di analgesico multimodale (MMA) associato ai corticosteroidi in corso di intervento in artroscopia della cuffia dei rotatori. Trattasi di uno studio prospettico randomizzato single-center in cui sono stati inclusi 50 pazienti sottoposti a chirurgia artroscopica della cuffia dei rotatori. Il gruppo di studio ha ricevuto l'iniezione subacromiale di una miscela di morfina, ropivacaina e metilprednisolone associata a iniezione intra-articolare di morfina e metilprednisolone; il gruppo di controllo ha ricevuto solo soluzione salina isotonica. Tutti i pazienti erano stati sottoposti ad auto-somministrazione di morfina associata all'analgesia standard durante le prime 24 ore dall'intervento. L'intensità del dolore, l'assunzione di morfina e gli eventuali effetti collaterali, il tempo intercorso fino al primo bolo di morfina e l'assunzione di analgesici supplementari sono stati valutati nel post-operatorio a 30 minuti e 1, 2, 4, 6, 12, 18 e 24 ore. Gli scores funzionali Constant, ASES e SST sono stati valutati a 3 mesi. Il dolore post-operatorio è risultato significativamente meno intenso nel gruppo MMA rispetto ai controlli a 30 min, 1,4 ,6 ,12 ,18 e 24 ore ($P < 0.05$). Durante le prime 24 ore, il ricorso cumulativo alla morfina è risultato significativamente ridotto nel gruppo MMA ($P < 0.05$ a H1/2, $P < 0.001$ a H1-24). Il tempo medio fino alla somministrazione del primo bolo di morfina è risultato significativamente più lungo nel gruppo MMA (71,6 vs. 33 min ; $P < 0,05$). Il tasso di effetti collaterali correlati agli oppioidi è risultato simile tra i due gruppi. Alla fine del follow-up, gli scores funzionali sono risultati simili tra i gruppi. Non sono stati osservati casi di infezione o ritardo nella guarigione della ferita. La MMA associata ai corticosteroidi dopo intervento chirurgico in artroscopia della cuffia dei rotatori ha fornito un beneficio immediato in termini di analgesia nonché un risparmio di morfina. Tale pratica clinica è attualmente poco conosciuta in Francia e merita sicuramente una valutazione a lungo termine, in particolare per quanto riguarda la riabilitazione funzionale e la guarigione del tendine.

Int J Pharm. 2015 Dec 10;498(1-2):119-129. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.12.015.

Effect of particle size on the biodistribution of nano- and microparticles following intra-articular injection in mice.
Pradal J, Maudens P, Gabay C, Seemayer CA, Jordan O, Allémann E.

L'iniezione intra-articolare (IA) di farmaci a rilascio prolungato basati su microparticelle biodegradabili sembra essere molto promettente nel trattamento delle patologie articolari. Tuttavia, il reale destino delle microparticelle dopo l'iniezione intra-articolare è controverso e non è stato oggetto di studi approfonditi. Lo scopo del presente studio è stato quindi quello di valutare la biodistribuzione di particelle di poli (acido lattico) fluorescente di dimensioni diverse dopo iniezione IA in topi artritici o sani. Indipendentemente dallo stato infiammatorio dell'articolazione, 300 nm-nanoparticelle sono fuoriuscite dall'articolazione. A causa dell'infiammazione e dell'aumento della permeabilità vascolare, 3 μm - microparticelle sono fuoriuscite dall'articolazione, mentre 10 μm -microparticelle sono rimaste all'interno dell'articolazione indipendentemente dallo stato infiammatorio. E' stata inoltre osservata una persistenza prolungata solo nelle articolazioni infamate di quelle particelle incorporate in un gel di acido ialuronico. A seconda delle dimensioni della particella, le formulazioni sono state preferenzialmente eliminate per via ematica o linfatica. Le particelle di poli (acido lattico) di 3 μm si sono dimostrate biocompatibili ed in grado di rimanere all'interno dell'articolazione del

ginocchio per almeno 6 settimane. Questo lavoro mette in evidenza la necessità di creare microparticelle incorporate in un gel di acido ialuronico di almeno 3 µm per garantire la loro persistenza all'interno delle articolazioni infiammate. Questi risultati contribuiranno alla progettazione razionale di formulazioni a lunga durata per il trattamento di malattie articolari sia acute che croniche.

Arthroscopy. 2015 Sep 25. pii: S0749-8063(15)00656-8.

Risk of Infection After Intra-articular Steroid Injection at the Time of Ankle Arthroscopy in a Medicare Population.
Werner BC, Cancienne JM, Burrus MT, Park JS, Perumal V, Cooper MT.

Lo scopo di questo studio è stato quello di utilizzare un database nazionale per valutare l'associazione tra l'iniezione di corticosteroidi al momento dell'intervento in artroscopia della caviglia e i tassi di infezione nel post-operatorio. Una banca dati di una assicurazione nazionale è stata consultata per trovare pazienti che sono stati sottoposti ad artroscopia di caviglia per rimozione di corpo libero, sinoviectomia, e debridement limitato o esteso. Sono stati creati due gruppi: pazienti sottoposti ad artroscopia di caviglia ed a concomitante iniezione di steroidi (n = 459) e un gruppo di controllo costituito da pazienti che sono stati sottoposti ad artroscopia di caviglia senza iniezione intra-operatoria locale di steroidi (n = 9.327). I dati demografici ed il Charlson Comorbidity Index di ciascun gruppo sono stati messi a confronto. I tassi di infezione entro 6 mesi dall'intervento sono stati valutati utilizzando l'International Classification of Diseases (la nona revisione), e il Current Procedural Terminology codes e confrontati tra i gruppi utilizzando il χ^2 -test. Un totale di 9.786 pazienti sottoposti ad artroscopia di caviglia sono stati inclusi nello studio. Non ci sono state differenze statisticamente significative tra il gruppo di studio e il gruppo di controllo per le variabili correlate alle infezioni, tra cui sesso, età, obesità, fumo, e il Charlson Comorbidity Index. Il tasso di infezione nei pazienti nel gruppo di studio è stato di 3,9% (18/459 pazienti), rispetto al 1,8% (168/9.327 pazienti) nel gruppo di controllo (odds ratio, 2,2; 95 % intervallo di confidenza, 1,4-3,7; P = 0,002). La maggior parte di questa differenza è stata osservata tra i gruppi di 65 e 79 anni di età. Dai risultati emersi, l'uso di corticosteroidi intra-articolari in sede intra-operatoria sembra associato ad un significativo aumento dei tassi di infezione post-operatoria rispetto alla sola procedura chirurgica.

Int J Rheum Dis. 2015 Nov 11. doi: 10.1111/1756-185X.12782.

The efficacy and safety of sodium hyaluronate injection (Adant®) in treating degenerative osteoarthritis: a multi-center, randomized, double-blind, positive-drug parallel-controlled and non-inferiority clinical study.

Xin Y, Jianhao L, Tiansheng S, Yongqiang H, Weimin F, Ming C, Tiezheng S, Jianhua Y, Liang X, Xiaoyuan G, Yongping C.

Lo studio randomizzato, controllato, multicentrico, in doppio cieco, è stato condotto per confrontare l'efficacia e la sicurezza di due diversi prodotti di ialuronato di sodio nel trattamento dell'artrosi (OA) del ginocchio. 229 pazienti di età \geq 45 anni con diagnosi clinica di OA degenerativa del ginocchio sono stati inclusi. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere per 5 settimane consecutive una volta alla settimana una iniezione intra-articolare del farmaco sperimentale Adant®, prodotto dalla fermentazione, o il farmaco di controllo Artz®, prodotto per estrazione da cresta di gallo. Il follow-up è stato effettuato a 1, 2, 3, 4 e 6 settimane dopo la prima iniezione. L'outcome primario di efficacia era la diminuzione della VAS del dolore al carico durante il movimento, mentre il secondario era la diminuzione nell'indice di Lequesne. Le iniezioni intra-articolari di Adant® e Artz® hanno prodotto una significativa riduzione dei punteggi VAS del dolore al movimento (50,4 e 50,3 millimetri, rispettivamente) e nell'indice Lequesne. Non ci sono state differenze statisticamente significative in termini di efficacia e sicurezza tra i due farmaci e la non-inferiorità della diminuzione del punteggio VAS è stata confermata. I risultati di questo studio mostrano che sia Adant® che Artz® sono efficaci nel trattamento dell'OA di ginocchio e che non ci sono differenze statisticamente significative tra loro in termini di VAS del dolore al movimento, indice Lequesne e sicurezza a breve termine.

Am J Phys Med Rehabil. 2015 Oct 20.

Effect on pain and symptoms of aspiration before hyaluronan injection for knee osteoarthritis: a prospective, randomized, single-blind study.

Zhang Q, Zhang T.

L'obiettivo principale di questo studio è stato quello di osservare se effettuare o meno l'artrocentesi di ginocchio prima e dopo 5 iniezioni settimanali di acido ialuronico intra-articolare, fornisca un miglioramento del dolore e della funzionalità articolare. I pazienti sono stati randomizzati in un gruppo artrocentesi (n = 92) e in un gruppo non-artrocentesi (n = 88). Nel gruppo artrocentesi, le articolazioni sono state sottoposte

ad aspirazione del liquido sinoviale prima di ogni somministrazione di acido ialuronico. Nel gruppo non-artrocentesi, liquido sinoviale non è stato rimosso prima delle iniezioni. L'acido ialuronico è stato iniettato nelle articolazioni del ginocchio una volta alla settimana per 5 settimane. I pazienti sono stati seguiti per 25 settimane. Gli outcome comprendevano il dolore del paziente (utilizzando la scala analogica visiva da 100 mm [VAS] nel corso del walking test), il Western Ontario McMaster University Osteoarthritis Index (WOMAC) function scores, e l'efficacia complessiva valutata da parte dei pazienti e degli investigatori su una scala da 1 a 6. Il gruppo artrocentesi ha mostrato un miglioramento della VAS del dolore ($p < 0.001$) e del WOMAC function scores ($P < 0.001$) superiore rispetto al basale alla settimana 25 rispetto al gruppo non-artrocentesi. Tuttavia, la valutazione del paziente e dello sperimentatore non ha mostrato differenze significative.

Eur J Orthop Surg Traumatol. 2015 Dec;25(8):1321-6. doi: 10.1007/s00590-015-1693-3. Epub 2015 Sep 24.

Efficacy and safety profile of a compound composed of platelet-rich plasma and hyaluronic acid in the treatment for knee osteoarthritis (preliminary results).

Abate M, Verna S, Schiavone C, Di Gregorio P, Salini V.

L'uso combinato di acido ialuronico e di plasma ricco di piastrine non è mai stato riportato nel trattamento dell'artrosi. Lo scopo di questo studio era quello di valutare l'efficacia di questa associazione e di confrontare retrospettivamente questi risultati con quelli di una coorte di pazienti trattati con solo plasma ricco di piastrine. I pazienti con artrosi di ginocchio da lieve a moderata sono stati arruolati. Dopo la valutazione clinica ed ecografica, i pazienti hanno ricevuto una iniezione intra-articolare di 2 ml di acido ialuronico combinato con 2 ml di plasma ricco di piastrine, con cadenza settimanale per 3 settimane. Il follow-up è stato effettuato a 1, 3 e 6 mesi. Gli stessi parametri clinici sono stati retrospettivamente raccolti da una coorte di pazienti trattati con 4-5 ml di solo plasma ricco di piastrine. Quaranta ginocchia sono state trattate in entrambi i gruppi. Il confronto intra-group ha mostrato un significativo miglioramento dei risultati clinici e funzionali a 1, 3, e 6 mesi, mentre il confronto infra-group non ha mostrato alcuna differenza significativa. L'associazione di acido ialuronico e plasma ricco di piastrine sembra avere la stessa efficacia del plasma ricco di piastrine utilizzato da solo, ma somministrato in volume più alto. Possiamo dedurre che l'acido ialuronico sia in grado di lavorare synergicamente e migliorare l'attività di alcune molecole contenute nel plasma ricco di piastrine.

Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2015 Dec 19.

Efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections and exercise-based rehabilitation programme, administered as isolated or integrated therapeutic regimens for the treatment of knee osteoarthritis.

Saccoccia MF, Donati F, Careri S, Bartoli M, Severini G, Milano G.

L'obiettivo dello studio è stato valutare l'efficacia di iniezioni intra-articolari di acido ialuronico (HA) e di un programma di riabilitazione (EBR), utilizzati da soli in combinazione per il trattamento dell'artrosi del ginocchio. 165 pazienti affetti da OA di ginocchio di grado moderato sono stati randomizzati in tre gruppi: gruppo 1 (HA), sottoposto a tre iniezioni di HA (una ogni 2 settimane); gruppo 2 (EBR), sottoposto a 20 sessioni di trattamento in un mese di un programma individualizzato; gruppo 3 (HA + EBR) sottoposto ad entrambi i trattamenti. L'outcome primario era la versione italiana del Western Ontario e McMaster Universities (WOMAC) Osteoarthritis Index; l'outcome secondario era la valutazione del Range di Movimento attivo (AROM). Tutti i pazienti sono stati valutati prima e 1, 3 e 6 mesi dopo il trattamento. La significatività è stata stabilita per $p < 0,05$. Due pazienti in ciascun gruppo sono stati persi nel follow-up. Non sono stati osservati eventi avversi. Tutti i gruppi hanno manifestato un miglioramento a 1 mese di follow-up. Non sono stati osservati ulteriori miglioramenti all'interno dei gruppi nel corso del tempo. Ad 1 mese di follow-up, il WOMAC pain subscale ha mostrato un miglioramento significativo nel gruppo 3 rispetto al gruppo 1 ($p = 0,043$). Il WOMAC pain, stiffness and function subscales ha mostrato che il gruppo 2 è notevolmente peggiorato tra il primo ed il sesto mese dal trattamento ($p = 0,004$, $p = 0,026$ e $p = 0,025$, rispettivamente). In termini di AROM non sono state osservate differenze statisticamente significative tra e all'interno dei gruppi nel corso del tempo. Le iniezioni intra-articolari di HA ed i programmi di riabilitazione individualizzati somministrati singolarmente o in combinazione sono efficaci nel migliorare la funzionalità del ginocchio e il dolore. Il trattamento combinato ha mostrato di poter determinare un sollievo dal dolore maggiore a 1 mese di follow-up rispetto ai singoli trattamenti.



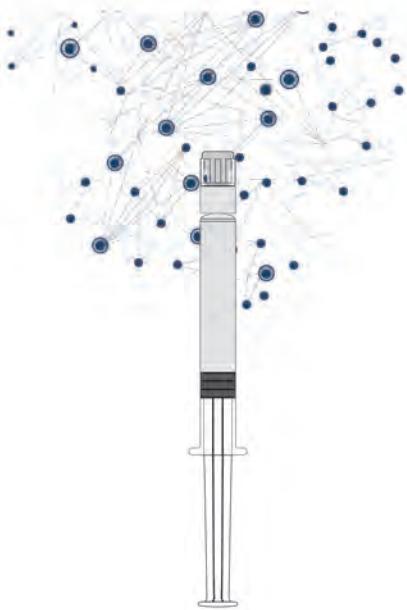
PRP™ & CELL THERAPY SPECIALISTS



ArthroVisc® 40

Intra-articular injections for symptomatic treatment of articular pain and mobility improvement

ArthroVisc40 has been designed to provide a hyaluronic acid concentrate and its subsequent biological effects contribute to the re-establishment of joint homeostasis.



CELLULAR MATRIX®

Breaking the vicious cycle of osteoarthritis

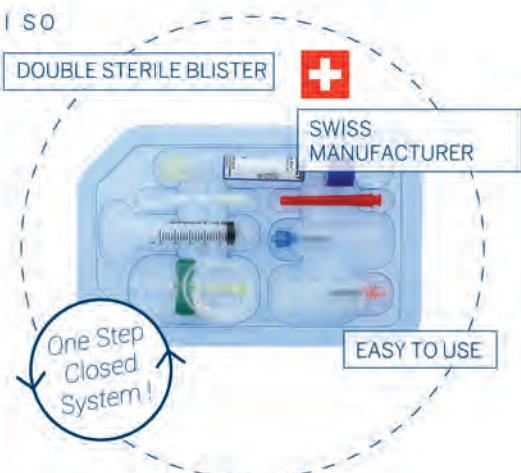
Synergistically combines the **complementary clinical effects of HA and A-PRP** to provide added benefit for OA patients.



RegenKit PRP

The safe & effective leukocyte-reduced A-PRP® for musculoskeletal applications

In **tendinopathies**, RegenKit PRP provided significant clinical benefits in up to 90% of patients with continuous improvement over time and low levels of relapse and was found to be particularly effective in insertional tendinopathies.¹⁻²

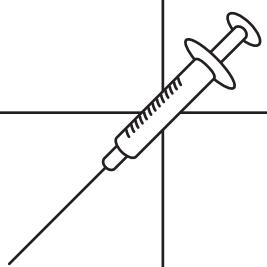


1- Le Coz J. Traitement de 22 cas de tendinites du coude, rebelles aux traitements classiques, par injection de plasma riche en plaquettes (PRP). Journal de Traumatologie du Sport 2011;28:83-9.

2- Peetrans P, Grison J-M. Treatment of tendinopathies using PRP under ultrasonic guidance. Proceedings Biobridge Generation Regeneration Congress, 2013.

Rassegna Poster presentati al III Simposio Internazionale ISIAT

BUDAPEST, 1-3 OTTOBRE 2015



INTRA-ARTICULAR HYALURONIC ACID IN PATIENTS WITH HIP OSTEOARTHRITIS AND ITS RELATION TO POST-INJECTION RADIOGRAPHS.

Carnicero Duque I, García Bravo A, De Leon García FJ, Eiroa Gutierrez D, Graffigna García D, Torres Moreno D, Santiago Hernandez S.

Servicio de Rehabilitación Hospital Nuestra Señora de la Candelaria, Servicio de Radiología Hospital Nuestra Señora de la Candelaria, SPAIN

Objectives: This study was undertaken to assess the efficacy of intra-articular hyaluronic acid in patients with symptomatic hip osteoarthritis (OA) and to determine if there was any difference between pre-injection and post-injection radiographic changes of osteoarthritis (OA).

Materials and Methods. Five intra-articular injections of hyaluronic acid (*Adant®*) along 1 month were performed each under ultrasound guidance to 42 hips with OA. Standing antero-posterior radiographs of the pelvis were performed prior to injection and one year after treatment; both were scored according to Kellgren-Lawrence grades. Efficacy measurements were measured at 1 week pre-injection and 6 months after treatment, including WOMAC pain, stiffness and physical function scores. Positive response was defined as an absolute decrease of > or = 2 points in the WOMAC scores from baseline and < or = 1 point in radiographic Kellgren-Lawrence grades. All data were extracted by one reviewer and verified by a second one.

Results. Every intra-articular injection of (*Adant®*) into the hip was well tolerated without treatment-related adverse side effects reported. Statistically significant reduction of all parameters at WOMAC scores was observed six months after the injections, mainly at WOMAC pain level (82 % of the patients, $p<0.01$) and functional index WOMAC (83 % of the patients, $p<0.01$). Analysis of the pre-injection radiographs showed a trend towards a bigger decrease in those WOMAC scores with less radiographic OA changes. Furthermore post-injection radiographic changes were remained unchanged at month 6 compared with baseline in 83 % of the patients.

Conclusions. Based on the aforementioned analyses, viscosupplementation with hyaluronic acid is an effective treatment for OA of the hip with beneficial effects: on pain, function and stiffness and appears to be more efficacious in those with less radiographic changes of OA. Moreover, it appears to prevent disease progression in radiological images one year after treatment. A higher number of patients in future HA studies would serve to clarify this point.

MRI FOR GRADING HIP OA AND PREDICTING PATHOLOGY PROGRESSION IN YOUNG AND MIDDLE AGED PATIENTS PRACTICING SPORT, DURING HYADD4 TREATMENT

Rando G, Pastorino R, Franze' F*

COS Physical And Rehabilitation Medicine, San Lazzaro Hospital, Alba, CN, Italy

*COS Diagnostic Radiology, San Giacomo Hospital, Novi Ligure, AL, Italy

Premise. At the present time scoring systems such as Kellgren-Lawrence Grade (KLG) are used to classify radiographic hip OA. These are adequate for disease classification, but

their value for identification and stratification of patients at high risk of progression in clinical trials is limited due to the poor sensitivity to change. Performing MR imaging is important to recognize the cartilage damage, joint space narrow and many articular features that cannot be seen on standard anteroposterior radiographs of the pelvis, whereas they are clearly visualized on MRI. HYADD4 (Sodium hyaluronate hexadecylamide) is a partially hydrophobized derivative of hyaluronic acid containing a low number of C-16 chains hydrophobic interactions. Several potential key mechanisms active in joint with OA whereby the intra-articular injection of HYADD4 are established. Structural and dynamic properties of the HYADD4 polymeric system are different from other HA used in joint disease, particularly as structure recovery following repeated mechanical stresses. Preclinical and clinical studies have reported HYADD4 decrease COX-2 expression, decrease MMP-13 expression and slows the progression of OA. Participation in sports has evolved as a cause of hip osteoarthritis (OA). Joint heavy load application, overuse, irregular or sudden impacts, even if without notable trauma, are likely the main mechanism of hip OA. This joint pathology often occurs at a relatively early age in adult life, in certain categories of sports or recreational sport activities, depending of the level and duration of sport practice.

Objectives. Surrogate markers and a score grading of hip OA progression were established with MRI in order to follow young or middle aged active patients, practicing sport, and affected by symptomatic hip osteoarthritis (OA) at risk of progression of the pathology. In over longer periods to assess the natural course of joint pathology and for effects evaluation of an intra-articular injectable hydrogel stabilized HYADD4 (Sodium hyaluronate hexadecylamide) treatment administered under ultrasound-guidance.

Materials and methods. 17 patients, 12 males and 5 females, aged from 40 to 65 with hip pain on most days over the last 3 months without a history of trauma within the last 6 months. They were practicing: basket, bike, golf, jogging, mountain bike, nordic walking, tennis, track and field sports. The patients were attended the physiatric ambulatory of San Lazzaro Hospital, in Alba, CN, Italy. Conditions to be enrolled in this study were: regular practicing competitive or recreational sport since almost ten years, non less twice weekly (no less than level 4 of Tegner Activity Scale), symptomatic hip OA according to the ACR criteria and grade II or III hip OA as defined by the Kellgren and Lawrence classification. At each visit, a standard anteroposterior radiographs of the pelvis was performed, pain VAS, iHOT-33, HAGOS, and HAS Heidelberg Sport Activity Score were administered to measure following specific outcomes as: symptoms, pain, function in daily living and sport, sport level and participation, hip pain related quality of life and sport. NSAID intake was recorded. Adverse events were recorded throughout the study. Patients received one 24 mg/3 ml prefilled syringe intra-articular injection of HYADD4 under ultrasound guidance. A second intra-articular injection was practised after 20 days. After eight-ten months from the first injection we thought to begin the present study. To optimize the images we performed basal MR 2 hours after having injected under ultrasound guidance a HYADD4 prefilled syringe and other one of Hyaluronic Acid (1.5-2.5 Kdalton), 3 ml + 4 ml. There was no intra-articular injection of contrast medium because additional information about the quality of the cartilage was not thought to be important for this study, also to minimize possible adverse effects on the patients too. We used STIR, SPIR, FFE, T1, T2, SE sequence weighted in imaging planes that proved to be sufficient to achieve reasonable reliability for the different features assessed. Images were scored with respect to the following articular features: cartilage morphology, sclerosis of subchondral bone, bone marrow lesions (BMLs), subchondral cysts, osteophytes, acetabular labrum, joint effusion, loose bodies, attrition, dysplasia, trochanteric bursitis/ insertional tendonitis of the greater trochanter, labral hypertrophy, paralabral cysts and herniation pits at the supero-lateral femoral neck, trabecular micro-fractures and increased

density of trabecular bone in the subchondral region, and cyst formation. We used a simple score including four grades of pathology that differentiates focal from diffuse lesions and superficial from full thickness damage. Concerning bone marrow assessment we differentiated between diffuse BMLs and subchondral cysts. Grading of main different features of hip OA: Cartilage integrity or damage, Bone marrow lesions and subchondral cysts, Osteophytes, Labrum, Synovitis. Additional injections of 24 mg/3 ml pre-filled syringe intra-articular injection of HYADD4 after 20 days. Further two injections after three months and + 20 days. Six patients (KLC: n. 3 grade II and n. 4 grade III), with higher sport activity and higher performance (HAS, Tegner Activity scale) than the other, received a further injection after 60 and 90 days from the last.

Results. Only 2 patients reported mild local reaction at the injection site which resolved spontaneously in 24 hours. No systemic, severe or even moderate side effects were observed. During a first period of follow up a statistically significant reduction in VAS pain scores was observed. Nobody of all the patient take NSAID. Patient significantly improved own baseline score after the initial two injections, but were reported even further important improvements after successive injections. Moreover eleven of them showed a statistically significant improvement at all time-points compared to baseline (a better level of sport function, participation and performance). MR imaging reported alteration and changes of medium grade (10), medium – high grade (3), high grade (4). In medium-high and high grades were reported: morphologic changes related to cartilage narrowing, BMLs subchondral, bone changes such as cysts, osteophyte on the acetabular rim, bone cysts in the acetabulum and femoral heads, femoral head flattening, head femoral necrosis areas. The correlation of MR grades and functional capacities was good in the less severe cases. In the other seven patients the different scores of functional sport and active lifestyle capacity were significantly better than MR hip OA grading. Two patients of them were excluded from the study because of head femoral necrosis. For them other therapies were performed.

Conclusions. MR imaging is helpful to recognize the cartilage damage, joint space narrow and many articular features that cannot be seen on standard anteroposterior radiographs of the pelvis. In this preliminary study MR shows a spectrum of changes of O.A. in the hips of young and middle aged patients practicing sports proving a statistically significant improvement after HYADD4 injection customized treatment. There is a possibility that MR may correlate better with symptoms and functional scores, also may be a predictor for the risk of hip OA progression in young middle aged active patients practicing sports. RM may be demonstrate maintenance or improvement of hip OA grading and HYADD4 effects to slows the structural progression of hip OA. Probably this category of active patients should be educated to some activity modification, exercise and reduction of performance when overweight, and to adopt methods of unloading the arthritic joint. It's necessary to perform different customized HYADD4 therapeutic protocol for each of these patients. This study has its own limitations which must be reported. It's not a randomized control study and a control group is lacking. It's only a preliminary report without a significant follow up. Short duration of the study doesn't allow to evaluate how long the therapeutic effects are maintained. Next RM follow up will be performed after 12 months from the first examination. A better experience of the observers in using the MR grading system in this category of patients will be needed. Future prospective and controlled studies are needed to confirm the data presented, about the exact role of MRI as a research and/or clinical tool in hip OA. Further experience with more patients and improved techniques will be needed.

ILIO-LUMBAR SYNDROME: AN ULTRASOUND APPROACH

Wolenski L¹, Bazzi E², DelleSedie A³, Galletti S⁴, Galletti R⁴, Marchi A⁵

¹Rheumatologist Freelance, Cesena, Italy

²S. Pietro Fatebenefratelli Hospital, Rheumatology, Rome, Italy

³Rheumatology Unit, University of Pisa, Pisa, Italy

⁴Ecography School Mskbo

⁵Economics and Science, University of Bologna, Bologna, Italy

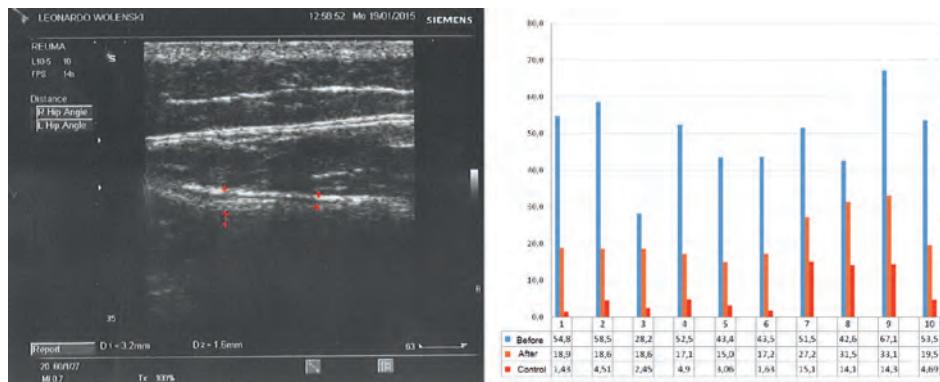
Objectives: The iliolumbar ligament (ILL) is formed by two bands, respectively originating from the costal process of the fourth and fifth lumbar vertebra and inserting to the iliac crest. ILL syndrome is caused by the inflammation of the ILL and can be found both in inflammatory and degenerative illnesses of the spine. It causes a low back pain and the diagnosis is given by clinical assessment and ultrasound examination.

Materials and Methods. A group of patients with a degenerative illness of the spine (DISH, scoliosis, L4-L5 disc herniation) were clinically and ecographically examined, using a SIEMENS G50 ultrasound (US) machine and a 7,5-10 mHz probe. The US assessment was performed with the patient in a prone position (a pillow was placed under the abdomen) and the iliac crest was firstly used as reference in a longitudinal probe position. Then, the probe was rotated in a medial and oblique position to visualise the ILL ligament under the erector spinae muscle. A specific cut-off for the ILL syndrome (> 3 mm) was set, in a previous US study, when measuring the thickness of the ligament 0,5 cm far from the iliac crest. All the patients were asked to complete the BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) questionnaire (which has been demonstrated to determine the degree of functional impairment in patients with ankylosing spondylitis) before and one week after 40 mg triamcinolone acetonide US guided injection. A 25G spinal needle was used with a 45° angle insertion using an out-plane approach. In order to have a control group, some healthy subjects performed the BASFI questionnaire. All of the completed questionnaires were divided into three groups: patients pre-therapy, patients post-therapy and healthy control group.

Results. A total number of 114 subjects completed the BASFI questionnaire (65 patients and 49 healthy subjects) and were scanned. The analysis of the average response of the individual subgroups, have highlighted some interesting aspects:

- A clear difference between the ILL thickness between groups.
- The results in the items of the BASFI questionnaire related to the cervical spine did change over time less than the ones related to the lumbar function, strengthening the concept the BASFI changes in the ILL were related to the treatment.

Conclusions. US is able to guide the topical of ILL syndrome. This approach, even if not completely effective, can be help in the group of patients who are presenting back pain but are still not diagnosed of a specific rheumatic condition.



**RETROSPECTIVE STATISTICAL ANALYSIS OF A GROUP OF 303 PATIENTS
AFFECTED BY COXARTHROSIS COME TO OUR SURGERY FOR INFILTRATIVE
TREATMENT WITH ULTRASOUND-GUIDED TECHNIQUE.**

Fogli M¹⁻², Zampini MG², Monetti G³

¹Department of Biomedical Sciences, University of Ferrara, Ferrara, Italy

²Clinic Ferrara Day Surgery, Ferrara, Italy

³Muskuloskeletal Ultrasound School of Bologna, Bologna, Italy

Objectives: Coxarthrosis is a frequent degenerative disease that affects mainly older people with functional limitations, but with important individual economic cost. Often the hip joint disease is symptomatic when it is too late and the border between conservative and surgical treatment is rather vague.

Materials and Methods. 303 patients with coxarthrosis were followed at our Clinic Ferrara Day Surgery (Italy), for cycle infiltrative of the Hip with ultrasound guided methods [133 Male (mean age 63.05) and 170 Female (mean age 50.47)]. Each patients was studied by Clinical examination, Blood Test (VES, uric acid, glycemia, INR, Rheuma test, ANA, etc.), Radiological grading of arthrosis by Kellgren and Lawrence classification (K-L), Ultrasound examination and Information about method and cost of treatment (during the first infiltration the Hyaluronic acid was provided free of charge). A trained nurse has detected the symptoms on the third and fourteenth day after injection with Verbal Response Scale (VRS) by telephone and recalling all the patients for the next cycle. We examined 440 Hip of 303 patients of which 217 right (average grading K-L = 2.29) and 223 left (average grading K-L = 2.24). We performed 1058 intra-articular injections with ultrasound-guided to 236 patients (77.89% of all) using Hyaluronic Acid with medium or high molecular weight (from 1200 to 3600 Kda); 22.11% of patients (67) were not treated after the first clinical visit: 7.91% has given up for economic reasons, 7.59% for surgery in presence of high grading of arthrosis and 6.60% for other diseases associated and/or contraindications present (diabetes, anticoagulants, carcinoma, neuropathies, etc.) 9.24% (28) of patients gave up after the first infiltration for economic reasons; 21.45% (65) of patients operated for little benefit obtained after the first injection (these patients were affected from coxarthrosis grading 3 or > plus by K-L). Treated 30.36% of patients from 6 months to 1 year; 4.62% of patients from two years; 5.61% of patients from 3 years; 8.25% of patients followed from 4 years and 3.63% of patients followed for more than five years; 3.96% deaths (two during surgery of the hip).

Conclusions. The retrospective analysis shows that: 6.60 % of patients coming under our observations shown symptoms similar but caused to other diseases and therefore untreated; 17.15% of the patients gave up for social and economic reasons; 21.45% gave up for the surgery treatment after the first injection; Only 52.47% is followed with ultrasound guided methods injections of HA (11.88% over four years) with the benefit of about 55-60%. We believe that the method is of great therapeutic value, but which in its effectiveness depends on start of treatment. Often the cost of hyaluronic acid is too high for the lower income ranges of the elderly population most affected by arthritic diseases.

**CLINICAL STUDY ON HYLASTAN SGL-80 IN THE TREATMENT
OF INOPERABLE GRADE IV GONARTHROSIS**

De Pascalis M.A.

Distretto Sanitario IX, ASL Roma C, Rome, Italy

Osteoarthritis is a chronic degenerative disease characterized by musculoskeletal pain and functional disability. It mainly involves the knee joint, with a higher incidence in the elderly. This condition – also referred to as gonarthrosis – is defined by a progressive deterioration

of the articular microenvironment, involving the articular cartilage, the synovial membrane, and the synovial fluid, as well as by an altered metabolism of type B synoviocytes, which play a role in the synthesis of hyaluronic acid (HA). Changes in HA in pathological conditions affect synovial fluid rheological properties. Thus, in gonarthrosis the concentration and molecular weight of HA are reduced, resulting in synovial fluid of lower elasticity and viscosity. Among currently available treatments for gonarthrosis, intra-articular injections of cross-linked HA have become an attractive approach. One of the most recent options is Hylastan SGL-80 (soft-gel technology), which is derived from hylastan, a divinyl sulfone chemically cross-linked sodium hyaluronate gel and sodium hyaluronate fluid (80:20 gel to fluid ratio). It is indicated for pain relief and to preserve joint function. The viscoelastic properties of hylastan are equivalent to those of healthy joint synovial fluid and cross-linking increases the period of residence of HA in the joint space (slower resorption). The result is a well-proven clinical benefit in terms of pain relief and functional recovery and a reduction of the frequency of intra-articular injections, with up to 6-month efficacy after end of treatment. 20 patients (14 women and 6 men, mean age 78.5 yrs) with grade IV gonarthrosis (graded using the Kellgren & Lawrence scheme) and with comorbidities preventing surgical intervention were treated with intra-articular knee injections of Hylastan SGL-80 from March 2013 and followed-up for 2 yrs. Concomitant diseases included severe obesity, uncontrolled diabetes, unstable hypertension, previous cardiomyopathy, and moderate or severe peripheral vascular disorders with a history of phlebitis. Patients on anticoagulant therapy were excluded due to risk of iatrogenic hemarthrosis. Pain intensity was measured with the VAS scale, while functional ability by the WOMAC assessment tool, at baseline and at study endpoint. Intra-articular knee injections were always performed at the external medial joint line with flexed knee. No patient withdrew or was excluded from the study. 90% of patients received 4 intra-articular injections (one patient was treated with 5 and one with 3 injections). When the mean time between the 1st and the 2nd injections was about 4-5 months, a progressive increase of the time interval between subsequent injections was observed, with a mean of 7 months between the 2nd and the 3rd injections and of 9.3 months between the 3rd and the 4th injections. From a mean VAS score at baseline of 7/8, a final mean value of 2/3 was reported, with a mean reduction of 5 points. All patients involved showed a sharp drop in the WOMAC index in the majority of assessed parameters. No complication was reported due to the treatment; a slight pain at the site of injection was mentioned by some patients during the procedure, which resolved in a few minutes. Knee intra-articular Hylastan SGL-80 injections over a 2-year study period resulted in significant pain relief and recovery of functional ability, revealing overall beneficial effects for the treatment of grade IV gonarthrosis, along with high tolerability.

COMPARATIVE LITERATURE REVIEW OF INTRA-ARTICULAR THERAPIES IN OSTEOARTHRITIS

Wehling P¹, Moser C²

¹Zentrum für Molekulare Medizin und Orthopädie, Düsseldorf, Germany

²Grönemeyer Institute for Microtherapy, Faculty for Radiology and Microtherapy, University Witten/Herdecke, Bochum, Germany

Objectives: Intra-articular (IA) delivery of therapies to joints affected by osteoarthritis (OA) may have advantages over systemic treatments. Corticosteroids and hyaluronic acid (HA) are the most commonly used IA treatments for OA. However, there is increasing interest in newer IA therapies, such as autologous blood products (e.g. platelet-rich plasma [PRP], autologous conditioned serum [ACS]) and stem cells. Here, we review recent literature on IA therapies for OA to evaluate differences between treatments in terms of efficacy and safety.

Materials and Methods. The MEDLINE database was searched using PubMed on 10th June 2015 to identify review articles and meta-analyses of IA therapies for OA published in the last five years. Articles were included if they evaluated efficacy or safety of IA therapies for OA. Hand-searching of reference lists identified further articles of interest. Included articles were reviewed to identify key results from randomized controlled trials (RCTs), with a focus on newer IA therapies. Treatment guidelines and recommendations issued in the last 5 years for IA therapies in OA were also reviewed.

Results. Meta-analyses of HA RCTs in OA have yielded conflicting efficacy and safety results for HA compared to placebo. This is reflected in treatment recommendations; the American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) recommended against the use of HA for knee OA, whereas the American College of Rheumatology (ACR) and Osteoarthritis Research Society International (OARSI) provided no or uncertain recommendations. In some RCTs, PRP has shown improved efficacy compared to HA and placebo, however concerns exist regarding the risk of bias in these studies. There is also a need for standardization of PRP preparation methods. One meta-analysis reported that adverse events were more frequent with PRP treatment compared to HA and placebo. PRP was not included in the ACR and OARSI guidelines; AAOS was unable to recommend for or against PRP treatment for knee OA. In an RCT of ACS vs HA and placebo, ACS treatment was well tolerated and significantly improved clinical signs and symptoms of OA compared to HA and placebo. ACS was not discussed in any of the reviewed treatment guidelines. Initial studies of stem cell therapy in small groups of OA patients have shown promising results, with improvements in pain and few reported adverse events. However, larger clinical studies have not yet been conducted.

Conclusions. Despite several RCTs, inconclusive evidence exists to support the use of HA for OA. Fewer studies have been carried out for PRP and ACS; further large-scale RCTs and head-to-head studies are needed to evaluate their efficacy in OA. Stem cell therapy for OA is a new and growing area, but RCTs are needed to confirm initial results.

Conclusions. Peter Wehling is CEO and founder of Orthogen AG and Director of Center for Orthopaedics and Molecular Medicine.

EVALUATING THE EFFICACY OF AN EXTENDED INJECTIONS REGIMEN OF ANTI-OX-VS VISCOSUPPLEMENT (HYALURONIC ACID + SORBITOL) IN PATIENTS WITH HIGH GRADES KNEE OSTEOARTHRITIS AND CONTRAINDICATED CORTICOTHERAPY

Bausani M

Piazza Giacomo Matteotti 3, Siena, Italy

Objectives: Knee intra-articular injections of Hyaluronic Acid (HA) reduce pain and improve function in patients with knee Osteoarthritis (OA) but the treatment efficacy is sometimes questioned, especially for patients with important cartilage degradation. ANTI-OX-VS (Synolis V-A) is an innovative viscosupplement made of a high concentration (20 mg/ml) of a 2MDa HA produced by biofermentation combined with a high concentration of sorbitol (40 mg/ml). Sorbitol has been observed in-vitro to both protect HA from degradation by oxidants and neutralize the chondro-degenerative activity. In-vivo, oxidants has been proven to play a major role in the evolution of Osteoarthritis. The objective was to investigate the efficacy of a regular and intensive injections regimen of Synolis V-A on patients with high Kellgren-Lawrence (K-L) grades who are contra-indicated for corticosteroids therapy and for knee replacement.

Materials and Methods. Prospective, open-label 52 weeks study including 15 patients diagnosed with knee OA. Inclusion criteria: Symptomatic patients with K-L grades III and IV and considered as requiring viscosupplementation. High surgical risk with cardiovascular disease and/or severe venous insufficiency and/or insulin-dependent diabetes, were contra-indicated

to corticosteroids therapy. Treatment procedure: The 1st treatment period is composed of 3 consecutive injections of 2 ml, one week apart (at D0, D7 & D14). The 2nd treatment period is composed of a monthly single injection of Synolis V-A for a period of 4 months starting at the second month after treatment initiation (W9 to W22). At D182, this treatment cycle is repeated, starting with 3 injections one week apart (D182, D189 & D196) followed by the 2nd "single injections" period (W35 to W52). Study criteria: Primary end points: variation of the mean perceived pain and stiffness vs baseline (using a 4 points Likert scale and WOMAC questionnaire), secondary end point: percentage of responders and of patients needing oral pain killers.

Results. Mean WOMAC A (Pain) score evolved from 13.60 at baseline to 9.20 at D182, to 7.67 (-43.6%) at W52. Response rate (defined as a score decrease ≥ 4) ended up at 100% at W52. Mean WOMAC C (Stiffness) score evolved from 6.33 at baseline to 3.80 at D182, to 3.20 (-49.4%) at W52. Response rate (defined as a score decrease ≥ 2) also ended up at 100% at W52. Percentage of patients having pain-killers intake was of 40% at baseline, down to 13.3% at D182, reaching 6.7% at W52.

Conclusions. This exploratory study on patients for whom corticosteroids therapy or knee replacement is not an option demonstrates the feasibility and the sustained efficacy of a regular and intense injections regimen of Synolis V-A over one year: cycles of a "loading" period of 3 weekly injections every 6 months, alternating with single monthly injections. At the end of the 1st cycle, a slight efficacy slowdown could be observed, but the second cycle further improved clinical results and decreased the need for pain-killers intake. Sustained pain and stiffness improvement is expected to improve patients' quality of life, while decrease of pain-killers intake is expected to generate less associated side effects. During this one year period, patients received a total of 14 injections of SynolisV-A (2 ml) with no side effect reported.

EFFECTIVENESS OF BLOCKADE PERIPHERAL RADIAL NERVE ANAESTHESIC PRIOR TO VISCOsupPLEMENTATION WITH HYALURONIC ACID IN RIZARTROSIS

*García Bravo A, Escobar Pagés M, Sánchez Perdomo I,
Graffigna García D, Carnicero Duque I.*

Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Spain

Objectives: To assess the effectiveness of blockade peripheral radial nerve anesthetic prior to infiltration of hyaluronic acid in patients with rizarthrosis.

Materials and Methods. Prospective study with opportunistic randomization rizarthrosis patients diagnosed in our center, divided into two groups with and without blocking the radial nerve prior viscosupplementation. Study period between July 2014 and February 2015. Were used as inclusion criteria the diagnosis of osteoarthritis in trapeziometacarpal joint at any evolutionary stage as classified by Eaton and an EVA 4. For each patient the following variables were recorded: laterality and dominance, EVA, functional index Dreiser, test Kapandji thumb opposition, grip dynamometry instrumented and lateral pinch, grinding test and measurement technique puncture and infiltration by Melzack scale. They were recorded unwanted effects block technique. A first consultation was held, patients were infiltrated with or without blocking the radial nerve and reviewed after three months. Blockade was performed with 1 ml of lidocaine or mepivacaine and viscosupplementation with 1 ml of 2% sodium hyaluronate and mannitol. Informed consent procedure happened. Statistical analysis was performed using SPSS 22.0, with descriptive and inferential analysis to compare the variables using Chi2, Wilcoxon test or Mann-Whitney for independent samples.

Results. There were included in the study a total of 43 patients. 33 received radial nerve block and 10 no. The groups were homogeneous in terms of dominance, age, sex and clini-

cal condition. The valuation technique determined Melzack scale technique more tolerable puncture in patients who received nerve block ($p < 0.001$) as well as the injection of hyaluronate ($p < 0.006$). There were no differences between groups regarding the outcome of viscosupplementation dinamometrias measured with functional scale and Dreiser.

Conclusions. The realization of a radial nerve blockade anesthesia is a safe and effective technique to facilitate a less painful viscosupplementation.

ACUTE ARTHRITIS DUE TO INJECTED CRYSTALLINE CORTICOSTEROID MIMICKING SEPTIC ARTHRITIS

Guidelli GM, Bardelli M, Baldi C, Fioravanti A, Selvi E

Rheumatology Unit, Dept of Medicine, Surgery and Neurosciences, Siena University Hospital, Siena, Italy

A 50 years-old woman with history of osteoarthritis presented to his rheumatologist with severe monolateral hip pain, started two weeks before. Physical examination was unremarkable, but her range of mobility was scarce. For this reason, she was treated with an ultrasound-guided intra-articular injection of 40 mg of triamcinolone acetonide, in her right hip because of exacerbation of pain and functional impairment. The next day, she presented with worsening of the clinical features, and mild grade fever. Ultrasonography showed a swollen inflamed joint. In the clinical suspicion of septic arthritis, a ultrasound-guided joint aspiration was performed, yielding 4 ml of a thick, turbid, yellowish synovial fluid. Leukocyte count was 30000 cells/mm³ with 87% of neutrophils. Gram and acridine orange stainings were negative and no growth in cultures was observed. Wet preparations of the specimen with polarizing compensated microscopy showed several pleomorphic extra- and intracellular bright crystals, compatible with deposition of corticosteroid crystals. They have strong birefringence with positive or negative elongation. The conclusive diagnosis was triamcinolone acetonide crystal-induced arthritis. This arthritis is a possible side effect of intra-articular injection with synthetic depot corticosteroid preparation; it can mimic septic arthritis, however it is usually self-limiting, within 24-48h. According to this, in our case, the patient completely recovered after 72h from injection.

PROFILING AND TREATMENT FOR CAPSULITIS OF THE SHOULDER WITH CORTICOSTEROID AND HYALURONIC ACID INJECTIONS

Soldà M

ULSS 5 – Montecchio Maggiore Hospital (VI), Italy

Adhesive capsulitis or frozen shoulder is a condition clinically characterised by pain and stiffness. It has a parabolic and self-resolving clinical course of almost 2 years and by three phases which anatomically and pathologically begin as an inflammation of the joint capsule which develops with varying rapidity into a fibrosis of the same. The aetiopathogenesis is essentially idiopathic and the diagnosis is based on the case history and on the physical examination, crucially the evaluation of passive ROM. The study under discussion makes use of intra-articular drugs: the reasoning for the methodology involves making use of the specific pharmacological action of the compound that is used locally and selectively in the pathological and/or painful region, with the advantage of strengthening its beneficial effect. It guarantees maximum concentration of the active principle only where it is needed and avoids its systematic distribution, thus preventing an unspecific use of the injected substance and possible side effects. We suggest a pharmacological therapy based on corticosteroids in the first treatment phase and low-medium molecular weight hyaluronic acid in the second

phase with the objectives of extinguishing the inflammation, the restoration of the normal intra-articular biochemical environment and the further improvement of active and passive motion by beginning an appropriate course of physiokinetic therapy and functional rehabilitation. Thus far the study includes 40 patients, treated between July 2013 and January 2015 affected by capsulitis. The capsulitis cases in question have shown a marked association with supraspinal injuries, so post-trauma, post-surgery profiles, and to a lesser extent an association with calcified tendinopathies of the rotator cuff. We explain in our protocol what, when and how much steroid drug, anaesthetic or hyaluronic acid to use but also when patient should start physical therapy and how to manage it to get in our opinion the best result. The patients were regularly evaluated at every session and the Constant Score at the first visit is compared to that obtained at the end of treatment. This method has thus led to a large extent to a resolution of the acute cases, to the rehabilitation of the shoulder, making much of it newly functional (even in cases with tendon injuries) and to opening the road to the next step involving surgical intervention to repair the rotator cuff with better, even optimal, clinical conditions.

PERCUTANEOUS ULTRASOUND GUIDED TREATMENT IN SYMPTOMATIC ROTATOR CUFF CALCIFIC TENDINITIS

Tarabelli E, Giuliani R, Burrelli IG, Turturici L, Bemi P*, Lorenzi S*, Aringhieri G*, Vignali C*

Diagnostic and Interventional Radiology, USL12, Viareggio, Italy

*Diagnostic and Interventional Radiology, University of Pisa, Pisa, Italy

Objectives: To assess the effectiveness of percutaneous ultrasound (US) guided treatment in symptomatic rotator cuff calcific tendinitis.

Materials and Methods. From 2004 to 2014 we have treated 2300 patients affected by symptomatic rotator cuff calcific tendinitis, selected on the basis of clinical (pain and functional limitation) and US examination. The procedure consisted in placing with US guidance and under local anesthesia two 18G needles right in the calcification and then performing repeated lavages to create a continuous in- and outflow of saline solution to remove calcium.

Results. We obtained clinical improvement with complete functional recovery in 1955/2300 patients (85%). In 299/2300 (13%) we observed persistent bursitis as post-procedural complication, treated with US guided injection of corticosteroids and hyaluronic acid in sub-acromial bursa. 46/2300 (2%) needed further treatments because of residual calcium causing pain and functional limitation.

Conclusions. According to the results of other reference centers, our experience confirm that percutaneous US guided treatment represents the gold standard in the therapy of symptomatic rotator cuff calcific tendinitis.

USE OF VISCOSUPPLEMENT SYNOLIS V-A FOR TREATMENT OF KNEE OSTEOARTHRITIS. 52 WEEKS FOLLOW-UP

Gončars V, Pinkis R, Blums K

Riga Traumatology and Orthopedics Hospital, Latvian University, Latvia, Lettonia

Objectives: The presence of free radicals in the osteoarthritic joint leads to degradation and resorption of the HA in the joint. With this in mind, Synolis® V-A was designed to have a high capacity to scavenge and neutralize free radicals thanks to HA combination with sorbitol. Synolis V-A was already purpose of various clinical studies showing faster and stronger action on the pain than regular VS. However it has not been checked to date if the clinical

benefits of Synolis V-A injections can last for more than 6 months in ITT population. The Aim is to evaluate the pain-relief effect of SYNOLIS V-A in patients with Kellgren-Lawrence stage 2-3 knee osteoarthritis on 52 weeks follow-up.

Materials and Methods. 25 Knee osteoarthritis patients were enrolled. 4 patients during the study were diagnosed with meniscus lesion and were excluded. 1 patient was lost to follow-up at week 52. 4 patients dropped out due to meniscus lesions and was not related to SYNOLIS V-A. 18 patients completed the entire follow-up until the week 52. Mean age of patient group was 61 ± 13 , KL grade II/11; III/13. Treatment protocol consisted of 3 IA injections of 2 ml of Synolis V-A weekly. Pain and function (WOMAC scale, walking pain (WP), physician global assessment (GA), WOMAC A and WOMAC stiffness) were obtained at W0, W1, W2, W13, W26 and W52.

Results. WP was reduced by 28% and WOMAC A was reduced by 43%. WOMAC Stiffness was reduced by 17%. At W52, 67% of the patients considered SYNOLIS V-A effective to extremely effective. 11% considered it extremely effective. 80% of patients expressed an improvement already after the 1st injection, 95% after the 3rd injection, and still 83% of the patients were feeling an improvement at W52. WP reduction = 0.8(reduction at w52) / 2.9(value at w0) x 100 = 28 %; WOMAC A reduction = 4.1(reduction at w52) / 9.5(value at w0)x 100 = 43%; WOMAC stiffness = 0.8(reduction at w52) / 4.7(value at w0) x 100 = 17 %; 12/18 x 100 = 67%; 2/18 x 100 = 11%; Improvement after 1st inj=16 (no of pts who reported slight and better effect)/20x100= 80%; After 3rd inj = 18/19 = 95%; Improvement at w52 = 15/18 x 100= 83%. No device-related adverse event was reported. 1 patient suffered from swelling and irritation during 2 days after the 1st injection, self-resolved and there was no effusion left at the second visit.

Conclusions. Reduction of symptoms can be expected as early as first week after the first injection. The use of HA in combination with Sorbitol is safe and effective way to ensure long lasting reduction of knee osteoarthritis symptoms.

EFFECTIVENESS OF INTRA-ARTICULAR HYALURONIC ACID ASSOCIATED TO SPECIFIC REHABILITATION PROGRAMS IN PATIENTS WITH COXARTHROSIS

Bellinvia S

UOC Medicina Interna e d'Urgenza, Policlinico "G. Rodolico", Catania, Italy

Objectives: Osteoarthritis of the hip, at an advanced stage, brings to functional limitations which are responsible for the deterioration of the quality of life of those who are affected. In many cases, hip replacement surgery (prosthesis) is the gold standard approach for these patients. However, there are cases in which for comorbid conditions or limited availability of the patient this is not possible, so the use of viscosupplementation may be a viable alternative. This study aims to evaluate the effectiveness of the combination of viscosupplementation with hyaluronic acid of high molecular weight injected under ultrasound guidance in hip joint and rehabilitation protocol program in patients with osteoarthritis.

Materials and Methods. The subjects were 22 outpatients affected by monolateral or bilateral symptomatic hip osteoarthritis (grades II or III Kellgren-Lawrence), not eligible for surgery. Patients underwent US-guided intra-articular injection with high molecular weight hyaluronic acid (>1500KDa) and rehabilitation therapy after one week rest, aimed at correcting antalgic behavior characterizing patients who suffer from hip osteoarthritis. Therapeutic goals were hip pain reduction and recovery of myotendinous junction (MTJ) retractions of muscle groups involved in maintaining antalgic position of the hip. Articular pumping and monopodal load proprioceptive exercises were then performed in order to improve the effects of hyaluronic acid and relax contracted muscle groups, resulting in gradual

improvement of hyposthenia of the pelvic girdle stabilizing muscles. The efficacy of the combination therapy was evaluated by change of WOMAC function scale, VAS pain score, NSAIDs consumption. The patients and physicians global VAS were recorded at baseline and after 3, 6, 9 months from therapy. Adverse events were also reported.

Results. Follow-up visits took place at 3, 6 and 9 months. A reduction over 60% of VAS pain score and WOMAC in 40% of cases, >30% <60% in 50%, <30% in 10% of cases, were observed. Adverse events were not observed during injection procedure and follow-up period as well. The combination therapy was well tolerated and subjects' satisfaction with the treatment was very high throughout the study.

Conclusions. Preliminary data confirm the effectiveness of the combination therapy intra-articular/specific rehabilitation program in patients with coxarthrosis, testifying the tolerability, safety of the injective procedure and their synergism in reduction of painful symptoms and recovery of the functional capacity.

ULTRASOUND GUIDED VISCOSUPPLEMENTATION WITH AN ASSOCIATION OF HA+SORBITOLE IN HIP JOINT

Erdélyi G¹, Doros A²

¹Kastélypark Klinika, Hungary

²Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Hungary

Objectives: Hyaluronic acid (HA)-viscosupplementation is a popularly used, effective, non-operative treatment of joint arthritis. Injection of the hip is less frequently used, because of deep and difficult localization. Hip injections can be performed under fluoroscopy or ultrasound guidance. Synolis-VA is a new, innovative, highly stable HA (2%) – sorbitol (4%) combined product, which offers intense, fast and prolonged pain relief.

Materials and Methods. A total of 20 patients (male: 12, female: 8) with hip OA have been treated with a total of 3 weekly injections of 2ml sodium hyaluronate (20 mg/ml) combined with sorbitol (40 mg/ml) (Synolis- VA). The hip joint was visualized using Toshiba Xario ultrasound device with convex head. After 3ml 1% Lidocaine local infiltration Synolis-VA was injected with a 120 mm 21G needle from anterolateral portal with ultrasound guidance. The effectiveness of the injections were assessed at week 0, 1, 2, 6, 12, 24 with physical examination, control US examination, WOMAC score, visual analog pain scale (VAS), amount of painkillers used.

Results. The average pain level represented by visual analog scale decreased impressively after the first injection (64,5%). Decrease of average combined WOMAC score was moderate after the first intervention (from 37,14 to 36,57 point). After the second and third injections both VAS and WOMAC scores further improved (VAS: 38,57%, 24,78%) (WOMAC: 30,07 point, 23,39 point). Maximum improvement was reached at 6 weeks. Acute synovitis was registered after the first injection in one case. Further injections were not administered to the patient. After NSAID's therapy, pain was reduced and patient got free of hip complaints. We have not found any complications connected to the injection method (injury of vessels or nerves), nor any other side effects of the treatment.

Conclusions. Viscosupplementation using Synolis-VA injection in a selected group of patients with hip arthritis, who are not registered for arthroplasty or is on a long waiting list for arthroplasty had a good effect on average pain level. The pain relief is strong and can usually be observed immediately after the first injection. The use of ultrasound as a guidance for hip injections provides more safety and reduces the risk of complications in a great degree.

USE OF A COMPUTER SUPPORT IN INTRA-ARTICULAR INFILTRATIVE THERAPY

Petrucci R, Palmieri V

Azienda Ospedaliera G. Rummo, Benevento, Italy

Articular and periarticular infiltration therapy is now a safe and effective alternative to drug therapy in therapeutic and analgesic approaches to musculoskeletal, joint and soft tissue diseases. The extensive use of this medical practice is due to the advantages it offers over other approaches including its ease of execution, its rapid achievement of good therapeutic results, and its low number of associated risks.

This therapy consists of two types of injection:

- Intra-articular injection, in which the drug (hyaluronic acid, corticosteroid, local anesthetic) is injected directly in the joint;
- Peri-articular injection, in which the drug (hyaluronic acid with low weight, corticosteroid, local anesthetic) is injected adjacent to the joint.

Among the possible drugs that can be used for this procedure, hyaluronic acid is the most widely used. When administered to the joint itself, hyaluronic acid can improve the elasticity and the functionality of the synovial fluid. Hylan GF 20 is also widely used for the knee and hip. It helps lubricate and cushion the joint, and can lead up to six months of pain relief. It has been demonstrated that viscosupplementation (injection into the joint of a substance similar to the normal joint fluid) is a safe and effective treatment to reduce pain and improve functionality in patients with osteoarthritis. Application of hyaluronic acid at the level of articular structures leads to a decrease in pain and an improvement of joint function. Remarkable results, both in the recovery of joint functionality, and in the reduction of painful symptoms, were obtained in patients treated with intra-articular injection in hip, knee, and shoulder.

In our Center of Pain Therapy, at "Gaetano Rummo" Hospital in Benevento, we have introduced infiltrative therapy with hyaluronic acid to patients with osteoarthritis.

We have developed software to record and monitor all patients accessing our Center that have been treated with intra-articular infiltrative therapy with hyaluronic acid.

This software is extremely simple to use by and has a graphic interface. It allows us to: record the medical history of each patient indicating his or her main disease, comorbidities, and drug therapy in progress; record the number of infiltrative joint therapies and the kind of drug used; monitor the clinical condition of the patient using two assessment scales: the NRS (Numeric Rating Scale) and the EuroQol and EQ-5D (standardized instrument for use as a measure of health outcome); export data as statistical reporting; and report the occurrence of any side effects or the removal of any patients from the study due to the ineffectiveness of infiltrative joint therapy, and such patients' consequent adherence to other therapies. Our goals are to: obtain the timely and accurate collection of data on all patients treated with intra-articular infiltrative therapy; monitor their medical condition; study the effects of different therapies; compare the efficacy of different therapeutic substances used; verify if the viscosupplementation with hyaluronic acid is able to improve the biochemical and rheological properties of the synovial fluid, reducing pain and improving the functionality of joints affected by osteoarthritis. The goal of the use of this software is to allow statistical processing of scientific data and create a networking platform that will connect all centers where infiltrative therapies are performed.

**CLINICAL EVIDENCE UP TO 12 MONTHS WITH 2000 KDA FRACTION HA
(HYALONE/HYALUBRIX 60) ON KNEE OSTEOARTHRITIS**

S. Ojog

Chair of Orthopedics and Traumatology, USMF "Nicolae Testimitanu", Republica Moldava

Background: In people with osteoarthritis, hyaluronic acid failure occurs and this loss maintains the persistence of the inflammatory process, the degradation of articular cartilage and subchondral bone and contributes to pain and stiffness. The idea of using hyaluronic acid for treating osteoarthritis was originally proposed 70 years ago by Hungarian scientist Endre A. Balasz. Indeed hyaluronic acid interferes with prostaglandins and cytokines, naturally occurring compounds that promote inflammation. In addition, hyaluronic acid protects active chondrocytes from the action of radicals that occurs during the inflammatory process and acts as a lubricant and as a shock absorber in the damaged joints.

Objectives: Intra-articular injections of hyaluronic acid tend to have a longer duration of action than intra-articular injections of steroids and have less side effects. Viscosupplements is employed routinely although robust evidence supporting its efficacy in a long term follow-up study is lacking. The purpose of this evaluation was to investigate efficacy of Hyalone up to 12 months in patients affected by knee OA.

Materials and Methods. In this real life evaluation 99 consecutive unselected patients (69 female and 30 male), aged from 21 to 82 years (mean age 54.5 years), were evaluated after an intraarticular injection with high molecular weight hyaluronic acid (Hyalone). The study was carried out between January 2012 and December 2014. Patients were distributed according to the Kellgren and Lawren radiological classification into three groups: grade II-38 subjects, grade III-52 subjects and grade IV-9 subjects. Assessments occurred at baseline and at five and 11 months later, the primary objective of this study was pain assessment using a visual analogue scale (VAS). Other measures included were functional impotence (Goldberg score), deviation of the knee (radiography) and synovitis (sonography).

Results. In patients with grade K-L II, according to the visual analogue scale, the pain was rated from 6,8 cm to 3,2 cm (5 months after the injection of Hyalone) and 4,8 cm (11 months after the injection). According to the Goldberg score we noticed an evolution in the average mean from 38,6 points to 73,4 (at 5 months after the injection of Hyalone) and 58,8 (at 11 months). In patients with varus deviation, according to the visual-analogue scale (VAS), the pain was rated from 8,1 cm (at baseline) to 4,8 cm at 5 months after the injection of Hyalone and to 7,8 cm at 11 months. Interestingly during the follow-up period patients reduced the frequency of NSAID assumption from daily to sporadic. No allergic reactions or adverse events, mild or serious, were documented during the observation period.

Conclusions. Hyalone is a safe and effective therapy to relieve pain and improve function for up to 12 months. According to our study, patients with grade K-L II and III knee osteoarthritis have shown the best results. The benefit of the treatment in patients with varus deviation or synovitis was quite little and confirm the fact that all these patients need surgery.

abbvie

L'INNOVAZIONE
GUIDA LA NOSTRA
SCIENZA.
LA VITA DELLE
PERSONE GUIDA
IL NOSTRO IMPEGNO.

Per rispondere alla domanda di salute nel mondo, AbbVie unisce lo spirito di un'impresa biotecnologica alla solidità di un'azienda farmaceutica di successo.
Il risultato è un'azienda biofarmaceutica che coniuga scienza, passione e competenza per migliorare la salute e la cura delle persone, con modalità innovative.
Incidere significativamente sulla vita delle persone è, per noi, più di una promessa.
È il nostro obiettivo.

abbvie.it





La Crisalide srl

Provider ECM n. 1745

AZIENDA
CERTIFICATA
ISO
9001:2008



**ECM
CONGRESSI
E-LEARNING
FAD
SANITÀ
FSC
FORMAZIONE
CORSI**

AZIENDA

La Crisalide srl si occupa di formazione in ambito sanitario ed è accreditata come provider nazionale standard n. 1745, in grado di erogare in autonomia corsi di formazione ECM in tutte le modalità previste.

CONTATTI

La Crisalide srl
Sede Legale: Str. Fontanelle, 19E
Sede Operativa: Largo Garbini, 7
01100 Viterbo
P.I. 02024220564

Tel. 0761 304205
Cel. 333 6494490
Mail. info@lacrisalide.it
Web. www.lacrisalide.it
 La Crisalide

Jonexa
SOFT - GEL

Vivi il valore
della
scoperta



ACIDO IALURONICO CROSS-LINKATO
IN MONOSOMMINISTRAZIONE PER CICLO TERAPEUTICO SEMESTRALE¹

1 SIRINGA DA 5 ml
PRE-RIEMPITA CON 4 ml
DI HYLASTAN SGL-80
Prezzo: Euro 150,00



1. IFU Jonexa


ABIOPEN
PHARMA

VI SIMPOSIO NAZIONALE

per la
dell'
con

ROMA 6-7 ottobre 2016

**A ssociazione
N azionale
T erapia
I ntra-articolare
A nca
G uida
E cografica**

Responsabili Scientifici

Alberto Migliore

Presidente ANTIAGE

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

Sandro Tormenta

Vice-presidente ANTIAGE

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

Segreteria Organizzativa srl

dynamicom

Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

Tel (+39) 0103015820

Fax (+39) 0108992719

Daniela.bomba@dynamicom.it

Emanuela.orengo@dynamicom.it

Provider ECM - ID 181

dynamicom
education



E.C.M.

È previsto l'accreditamento ECM per la
categoria Medico Chirurgo e Fisioterapista





Isheo

Valorizziamo la cultura
del dato per promuovere
l'innovazione in Sanità
e migliorare gli obiettivi di cura.