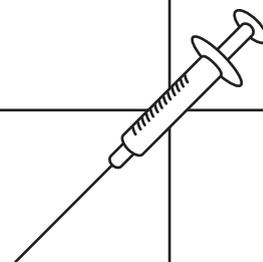


Sommario



■ Editoriale	3
<i>A. Migliore, S. Tormenta</i>	
■ Rassegna di articoli internazionali	5
<i>A cura di: F. Giovannangeli, E. Bizzi, A. Migliore</i>	
■ Report IV Simposio Nazionale ANTIAGE	21
<i>A cura di: E. Ballanti</i>	
■ Nuove prospettive terapeutiche nel controllo del dolore	25
<i>nelle malattie articolari</i>	
<i>A cura di: M. Fusco, B. Costa</i>	

EDITORS

Prof. **A. MIGLIORE**

Reumatologia, Ospedale S. Pietro,
Fatebenefratelli, Roma

Dott. **S. TORMENTA**

Radiologia, Ospedale S. Pietro,
Fatebenefratelli, Roma

EDITORIAL BOARD

A. AFELTRA

Immunologia e reumatologia, Roma

L. ALTOMONTE

Reumatologia, Roma

G. BAGNATO

Reumatologia, Messina

A. BELLELLI,

Radiologia, Roma

G. BIANCHI

Reumatologia, Genova

E. BIZZI

Reumatologia, Roma

G. BONI

Medicina dello Sport, Foligno (PG)

M. CALDERARO

Ortopedia, Roma

L. CALLEGARI

Radiologia, Varese

R. D'AMELIO

Immunologia e Reumatologia, Roma

G. D'AVOLA

Reumatologia, Catania

R. DE CHIARA

Riabilitazione, Catanzaro

L. DI MATTEO

Reumatologia, Pescara

F. DI STANI

Neurologia, Roma

G.F. FERRACCIOLI

Reumatologia, Roma

F. GIOVANNANGELI

Immunologia, Roma

M. GRANATA

Reumatologia, Roma

E. GENOVESE

Radiologia, Varese

B. LAGANÀ

Immunologia e Reumatologia, Roma

G. LEARDINI

Reumatologia, Venezia

C. LETIZIA

Fisiatria, Palermo

C. MAGGI

Ortopedia, Pavia

L.S. MARTIN

Reumatologia, Albano (RM)

C. MASCIOCCHI

Radiologia, L'Aquila

U. MASSAFRA

Reumatologia, Roma

G. MINISOLA

Reumatologia, Roma

A. SANFILIPPO

Ortopedia, Palermo

G. SERAFINI

Radiologia, Pietra Ligure

E. SILVESTRI

Radiologia, Genova

Direttore Responsabile

MARIELLA VERDUCI

Direttore Editoriale

GIANNI LOMBARDI

Progetto Grafico e Copertina

FABIO ZANGRANDO

Segretario di Redazione

FEDERICO MIGLIORE

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

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

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

Finito di stampare Dicembre 2012 Da: Litotipografia Gallia, Ponte Galeria - Roma (Italia) — ISSN 2037-1977

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

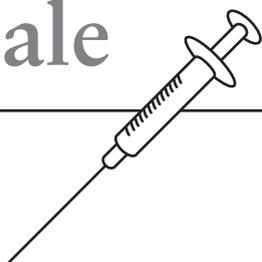
ASSOCIAZIONE NAZIONALE PER LA TERAPIA INTRA-ARTICOLARE DELL'ANCA CON GUIDA ECOGRAFICA

www.antiagefbf.it

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



QUAL È L'OBIETTIVO DELLA TERAPIA INTRAARTICOLARE NELL'ARTROSI?

La recensione del nostro recente studio ORTOBRIX, sul ritardo di protesizzazione in corso di terapia con Hyalubrix 60 mg, ci permette di affrontare il quesito su quale possa essere considerato il miglior obiettivo-outcome della terapia intra-articolare con acido ialuronico in corso di artrosi e più specificatamente di artrosi dell'anca.

In genere, gli studi sulla terapia dell'artrosi valutano la riduzione dei sintomi o, nei casi di trattamento con condroprotettori, la riduzione dello spessore della rima articolare. Tuttavia, l'esito patologico di una malattia progressiva come l'artrosi è l'insufficienza articolare con il conseguente ricorso alla sostituzione protesica articolare.

Di conseguenza gli studi di efficacia dovrebbero valutare la capacità delle varie terapie di ritardare il danno strutturale e conseguentemente la protesizzazione.

L'endoprotesi può risolvere al 100% i sintomi del paziente, anche se non bisogna dimenticare le complicanze chirurgiche e post-chirurgiche così come i problemi legati all'età ed alla necessità di eventuali revisioni, ma allo stesso tempo essa rappresenta l'incapacità dei clinici nel fermare la malattia nelle sue fasi iniziali, evitando così la progressione verso l'insufficienza articolare. Lo studio ORTOBRIX che presentiamo, pure con i suoi limiti (studio non prospettico ma retrospettivo; gli ortopedici coinvolti non hanno esaminato direttamente i pazienti ma solo la loro cartella clinica), indica che la terapia intra-articolare con acido ialuronico può realmente ritardare il timing protesico.

Quindi la viscosupplementazione può ritardare l'intervento di protesizzazione? A questa domanda la comunità scientifica ha risposto sino ad ora con pochi studi, tra cui uno sul ginocchio e tre sull'anca, di cui due del nostro gruppo. Nel 2008, Van den Bekerom ha messo a confronto tre diverse formulazioni di acido ialuronico in 120 pazienti affetti da coxartrosi per valutare la funzionalità, i sintomi e il ritardo nell'eseguire protesi articolari in pazienti classificati come candidati alla protesizzazione. In quello studio, il 51% dei pazienti non è stato sottoposto ad intervento chirurgico di artroprotesi nei 3 anni successivi al trattamento con acido ialuronico, senza presentare differenze statisticamente significative nei risultati tra le varie formulazioni, a suggerire che iniezioni intra-articolari di acido ialuronico possono dare un sollievo di lunga durata al dolore, anche in pazienti giudicati idonei alla terapia chirurgica. Successivamente il nostro gruppo, oltre allo studio ORTOBRIX, in un ulteriore



Alberto Migliore, MD



Sandro Tormenta, MD

studio retrospettivo su 224 pazienti trattati con iniezioni intra-articolari di Hylan G-F 20 e ritenuti candidati alla protesizzazione da una valutazione ortopedica, ha mostrato che la probabilità che i pazienti fossero sottoposti a chirurgia protesica risultava del 92%, 76% e 68% rispettivamente al 12°, 24° e 36° mese dall'inizio del trattamento ciclico ecoguidato con Hylan G-F 20.

Anche se si tratta di studi non randomizzati-controllati, questi hanno comunque il pregio di riflettere la reale situazione clinica dei pazienti artrosici.

Bisogna però puntualizzare che il trattamento intra-articolare avrebbe un orizzonte limitato se il suo obiettivo fosse soltanto quello di ritardare la protesizzazione in pazienti con malattia già avanzata, con controindicazioni all'intervento o troppo giovani, per evitare un eccessivo numero di revisioni.

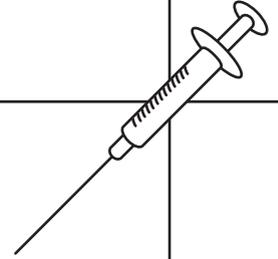
Crediamo invece che l'obiettivo della terapia intra-articolare, insieme agli altri trattamenti farmacologici e non farmacologici che sono previsti dalle linee guida dell'EULAR e dell'OARSI, sia quello di ritardare la progressione della malattia fin negli stadi iniziali senza aspettare le fasi più avanzate. Questo obiettivo è senza dubbio molto ambizioso, ma sempre più necessario se si considera che nei paesi occidentali i pazienti affetti da artrosi sono in costante aumento insieme ai relativi costi per la terapia medica e chirurgica, costi che nel tempo potrebbero essere poco sostenibili, sia per i sistemi sanitari nazionali che per le compagnie assicurative.

Per questo, in conclusione, noi riteniamo che la comunità medica e scientifica, ed in particolare ortopedici, fisiatri, reumatologi e radiologi, debba adoperarsi per esprimere un contributo scientifico adatto a rispondere a questa esigenza. Noi ci auguriamo che il risultato finale possa essere la corretta valutazione di come e quando la viscosupplementazione debba essere intrapresa per ritardare l'evoluzione della storia naturale della malattia artrosica sia nell'anca che nelle altre articolazioni.

Alberto Migliore, MD
Sandro Tormenta, MD

Rassegna di articoli internazionali

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



Ann Rheum Dis. 2012 Sep;71(9):1454-1460. Epub 2012 Jan 31.

A randomised, double-blind, controlled trial comparing two intra-articular hyaluronic acid preparations differing by their molecular weight in symptomatic knee osteoarthritis.

Berenbaum F, Grifka J, Cazzaniga S, D'Amato M, Giacovelli G, Chevalier X, Rannou F, Rovati LC, Maheu E. Ann

L'obiettivo dello studio è stato quello di mettere a confronto l'effetto dell'utilizzo intra-articolare di un acido ialuronico a peso molecolare intermedio con quello di un acido ialuronico a basso peso molecolare nel trattamento dell'artrosi di ginocchio. Soggetti affetti da artrosi sintomatica di ginocchio sono stati arruolati in questo studio randomizzato, controllato, double-blind, parallel group, di non inferiorità. I pazienti sono stati randomizzati per essere sottoposti a 3 infiltrazioni con cadenza settimanale di GO-ON (MW 800–1500 kD, 25 mg/2.5 ml) o di Hyalgan, (MW 500–730 kD, 20 mg/2 ml). L'endpoint primario è stato il cambiamento a 6 mesi nel WOMAC pain subscore (0-100 mm). Il Sample size è stato calcolato con un margine di non inferiorità di 9 mm, inferiore al minimo miglioramento clinico percepibile. L'endpoint secondario ha preso in considerazione l'OARSI-OMERACT responder rates. La popolazione per l'intention-to-treat (ITT) e per per-protocol (PP) è stata costituita da 217 e 209 pazienti, 171 e 172 pazienti nel gruppo GO-ON e Hyalgan, rispettivamente. ITT WOMAC pain subscore di 47.5 ± 1.0 (SE) e 48.8 ± 1.0 mm si è ridotto a 22.9 ± 1.4 mm con GO-ON ed a 18.4 ± 1.5 mm con Hyalgan a 6 mesi. L'analisi primaria è stata condotta nella popolazione PP, seguita poi dalla popolazione ITT. La differenza media (95% CI) nel cambiamento del WOMAC pain subscore è stata 5.2 ($0.9 - 9.6$) mm e 4.5 ($0.5 - 8.5$) mm, rispettivamente, in favore di GO-ON, soddisfacendo il criterio per la non-inferiorità (lower limit > 9 mm) e per la superiorità statistica (95% CI > 0 , $p = 0.021$). Un maggior numero di OARSI/OMERACT responders è stato osservato nel gruppo GO-ON rispetto al gruppo Hyalgan (73.3% vs 58.4%, $p = 0.001$). Entrambi i prodotti sono stati ben tollerati. Gli autori suggeriscono nella conclusione che il trattamento con un ciclo di infiltrazioni settimanali con un HA a PM intermedio non sembra essere inferiore a quello con un HA a basso PM sui sintomi dell'artrosi di ginocchio, per oltre 6 mesi, con un profilo di sicurezza sovrapponibile.

È sempre molto difficile fare degli studi comparati tra acidi ialuronici sia per le necessità di un congruo numero di pazienti nel campione, sia per l'esatta scelta dell'outcome che per la selezione dei pazienti candidati al trattamento, ovvero della fase di malattia più responsiva alla viscosupplementazione con quel determinato acido ialuronico.

J Hand Surg Am. 2012 Jan;37(1):104-109.

A randomized study comparing corticosteroid injection to corticosteroid iontophoresis for lateral epicondylitis.

Stefanou A, Marshall N, Holdan W, Siddiqui A.

Studio prospettico, randomizzato che ha valutato gli effetti della terapia di ionoforesi con desametasone rispetto a quelli dell'iniezione di corticosteroidi nel trattamento dell'epicondilita. I pazienti sono stati randomizzati in 3 gruppi: Gruppo 1 (n=35), è stato trattato con ionoforesi (Iontopatch; Travanti Pharma Inc., Mendota Heights, MN) utilizzando desametasone 10 mg, mantenendo il patch della ionoforesi per 2 giorni. Un secondo patch è stato applicato dai 2 ai 10 giorni dopo la rimozione del primo se il paziente non riusciva a passare dalla fase di allungamento a quella di rafforzamento del programma terapeutico a causa del dolore; Gruppo 2 (n=32), trattato con una iniezione intramuscolare/intratendinea di desametasone 10 mg (Bristol Myers Squibb Pharmaceuticals, New York, NY) nella zona di massimo dolore; Group 3 (n=34), con una iniezione intramuscolare/intratendinea di triamcinolone 10 mg. L'outcome primario è stato il cambiamento nella forza

della presa (flessione vs estensione), nello score del dolore e della funzionalità, mediante questionari validati. L'outcome secondario è stato il ritorno allo stato di lavoro. I pazienti sono stati valutati al basale, al completamento della terapia fisica ed a 6 mesi. I pazienti trattati con ionoforesi hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo della forza di presa al termine della terapia rispetto al basale, e sono anche quelli tornati al lavoro con meno restrizioni. Alla visita di follow-up di 6 mesi, tutti i gruppi hanno mostrato risultati equivalenti. Il trattamento con ionoforesi sembra produrre benefici superiori a breve termine, ponendo le basi per considerare tale trattamento come valida opzione terapeutica in soggetti affetti da epicondilita.

Osteoarthritis Cartilage. 2012 May;20(5):350-356. Epub 2012 Feb 1.

A multicenter, randomized controlled trial comparing a single intra-articular injection of Gel-200, a new cross-linked formulation of hyaluronic acid, to phosphate buffered saline for treatment of osteoarthritis of the knee.

Strand V, Baraf HS, Lavin PT, Lim S, Hosokawa H.

In questo studio multicentrico, randomizzato, controllato, sono state confrontate la sicurezza e l'efficacia di una singola infiltrazione intra-articolare (IA) di un nuovo acido ialuronico (HA) cross-linkato, Gel-200, con quella di soluzione salina (PBF), in pazienti affetti da osteoartrosi (OA) sintomatica del ginocchio. Gel-200 è una soluzione sterile, trasparente, di un idrogel viscoelastico, derivato da ialuronato di sodio altamente purificato, estratto dalle creste di gallo. L'HA non cross-linkato diffonde rapidamente al di fuori del liquido sinoviale dopo somministrazione nell'articolazione del ginocchio, mentre l'iniezione di Gel-200 sembra persistere nel liquido sinoviale di conigli per circa 7 giorni e nella sinovia fino a 28 giorni. Tutti i pazienti (n=379), sono stati sottoposti all'aspirazione del versamento articolare, se presente, e successivamente randomizzati in due gruppi: un gruppo (n=251) è stato trattato con un'a singola infiltrazione intra-articolare di Gel-200 (30 mg cross-linked HA in 3.0 mL), mentre l'altro (n=128) con una infiltrazione di PBS (3.0 mL) alla settimana 0. Le visite di follow-up sono state effettuate alle settimane 1, 3, 6, 9 e 13 dopo l'infiltrazione. L'outcome primario è stato il WOMAC pain subscore. Gli outcome secondari il WOMAC total score, function e stiffness subscores, patient and physician global assessments of disease activity, OMERACT-OARSI responders, e la comparsa di eventuali eventi avversi. Dei 379 pazienti randomizzati, la sicurezza è stata valutata in 377 e l'efficacia in 375 (98,9% randomizzati) nella popolazione intent-to-treat. L'efficacia del Gel-200, in termini di WOMAC pain, è stata statisticamente significativa alla settimana 13 ($p = 0.037$). Un miglioramento medio nel WOMAC pain subscore rispetto al basale, è stato osservato nel gruppo Gel-200 ad ogni visita di follow-up. L'efficacia del trattamento con Gel-200 è risultata statisticamente significativa nel corso delle settimane 3-13 in termini di WOMAC total score, function e stiffness subscores, e physician global evaluations ($p < 0,05$). Il numero di OMERACT-OARSI responders osservato è stato statisticamente significativo alle settimane 6-13 ($p = 0,022$). La comparsa di eventi avversi è stata sovrapponibile nei due gruppi di trattamento. I dati emersi da questo studio, sembrano dimostrare che una singola infiltrazione di Gel-200 sia ben tollerata ed efficace nel ridurre il dolore associato all'OA sintomatica del ginocchio per oltre 13 settimane.

Osteoarthritis Cartilage. 2012 Jul;20(7):791-795. Epub 2012 Apr 4.

Acute inflammation with induction of anaphylatoxin C5a and terminal complement complex C5b-9 associated with multiple intra-articular injections of hylan G-F 20: a case report.

Dragomir CL, Scott JL, Perino G, Adler R, Fealy S, Goldring MB.

L'obiettivo di questo case report è stato quello di studiare i meccanismi immunitari locali presenti in corso di un flare infiammatorio successivo alla viscosupplementazione con hylan GF 20 in una paziente affetta da osteoartrosi (OA) di ginocchio e sottoposta in passato a meniscectomia. Il soggetto studiato è una paziente di 55 anni con una storia di OA bilaterale e meniscectomia parziale del ginocchio sinistro, che è stata sottoposta ad un ciclo di tre infiltrazioni di hylan GF 20 a carico di entrambe le ginocchia, e che successivamente ha presentato una riacutizzazione infiammatoria maggiore a livello del ginocchio sinistro. L'artrocentesi delle ginocchia ha rivelato presenza di liquido infiammatorio. La paziente è stata valutata mediante esame clinico, radiologico, e di laboratorio. È stato inoltre effettuato l'esame istopatologico della sinovia, una RT-PCR per geni con un ruolo importante nel processo infiammatorio locale e l'esame immunoenzimatico (ELISA) per i marker di attivazione del complemento e citochine. I dati ottenuti dalla paziente sono stati confrontati con quelli ottenuti da tre pazienti affetti da OA e rappresentativo e con quelli di tre pazienti affetti da artrite reumatoide (RA). La paziente ha mostrato un aumento cospicuo della PCR. L'esame patologico della

membrana sinoviale ha mostrato un abbondante essudato fibrinoso con numerose particelle di acido ialuronico circondate da un denso infiltrato di neutrofili ed eosinofili. La sinovia è apparsa moderatamente ipertrofica e sclerotica con un infiltrato infiammatorio prevalentemente composto da linfociti T e macrofagi con sparsi eosinofili perivascolari e neutrofili. La colorazione con immunoperossidasi ha identificato numerosi depositi di C5b-9 nell'essudato fibrinoso e nella membrana sinoviale. Risultati simili sono stati osservati nei pazienti con artrite reumatoide, mentre i depositi erano rari nei campioni sinoviali dei pazienti affetti da OA. Inoltre, sia l'anafilotossina C5a che il complesso terminale C5b-9 erano presenti a livelli elevati, paragonabili a quelli dei pazienti con artrite reumatoide. I livelli di mRNA per l'interleuchina-1 beta (IL-1b), IL-6, e la mieloperossidasi MPO erano notevolmente aumentati rispetto a quelli riscontrati nei due gruppi di controllo. Questo studio è indicativo di una reazione infiammatoria acuta pseudo-settica in risposta ad accumulo locale di hylan GF 20 con attivazione del complemento e invasione locale di cellule proinfiammatorie.

Questo è uno dei pochi casi di reazione a Hylan GF 20 molto ben documentati e che contribuisce alla comprensione del processo fisiopatologico che soggiace a tali reazioni.

PM R. 2012 Jul;4(7):473-478. Epub 2012 Apr 28.

Adverse Events Associated With Fluoroscopically Guided Sacroiliac Joint Injections.

Plastaras CT, Joshi AB, Garvan C, Chimes GP, Smeal W, Rittenberg J, Lento P, Stanos S, Fitzgerald C.

L'obiettivo del presente studio di coorte retrospettivo è stato quello di descrivere il tipo, l'incidenza ed i fattori che contribuiscono all'insorgenza di eventi avversi associati alla procedura di infiltrazione intra-articolare delle sacro-iliache effettuata con l'ausilio della guida fluoroscopica. Sono stati valutati pazienti adulti di età compresa tra 18-90 anni che sono stati sottoposti ad infiltrazione di 1 ml di anestetico ed 1 ml di steroide a livello delle sacroiliache con guida fluoroscopica, tra l'8 marzo 2004 e il 19 aprile 2007. Dopo le infiltrazioni 3 ricercatori hanno valutato la comparsa ed il tipo di evento avverso. L'eventuale rapporto di eventi avversi con l'età, sesso, tempo della fluoroscopia, segni vitali, e presenza del tirocinante, è stato analizzato mediante il Fisher o il Wilcoxon 2 test. Gli eventi avversi sono stati classificati come immediati, se comparsi durante o immediatamente dopo la procedura infiltrativa, e ritardati se comparsi entro 24-72 ore dall'iniezione. Un totale di 162 pazienti (133 donne) sono stati sottoposti a 191 procedure infiltrative. Il range (SD) del Likert Pain scale pre-procedura variava tra 1,0 e 10,0 (2,0), mentre post-procedura tra 0,0 e 9,0 (2,5). I tirocinanti sono stati coinvolti nel 57% delle procedure. Gli eventi avversi immediati osservati sono stati una reazione vasovagale (2,1% [n= 4]) e l'intasamento dell'ago da parte dello steroide (0,5% [n= 1]). Dei 32 eventi avversi ritardati riportati a 2 giorni dalla procedura, i più frequenti sono stati il dolore al sito di iniezione (12,9% [n= 17]), l'esacerbazione del dolore (5,3% [n= 7]), calore al volto e/o sudorazione (2,3% [n= 3]). Gli eventi avversi ritardati sono risultati diminuire con l'aumentare dell'età ($p = 0,0029$). I pazienti sottoposti a procedure bilaterali hanno mostrato un maggior numero di eventi avversi ritardati rispetto ai pazienti sottoposti a procedure unilaterali ($p = 0,024$). Gli autori concludono affermando che le infiltrazioni delle articolazioni sacroiliache mediante l'ausilio della guida fluoroscopica sembrano associate ad una minima comparsa di eventi avversi. Il più comune evento avverso immediato è stata la reazione vasovagale, mentre il più comune evento avverso ritardato il dolore al sito di iniezione. La giovane età sembra correlare con l'insorgenza di eventi avversi ritardati.

Se da una parte ci ralleghiamo per l'estensione dell'impiego di terapia iniettiva a carico anche delle sacroiliache, dall'altra dobbiamo ribadire la necessità di usare la guida ecografica al posto di quella fluoroscopica anche a livello delle sacroiliache. Esistono due tecniche iniettive con guida ecografica, una descritta dal nostro gruppo, l'altra da quello della Klauser. Come è noto dalla direttiva EURATOM se si hanno strumenti che non usano radiazioni ed ottengono lo stesso risultato - è il caso della guida ecografica rispetto a quella fluoroscopica - questi devono essere preferiti e l'uso di radiazioni evitato.

J Shoulder Elbow Surg. 2012 Dec;21(12):1664-1668.

Comparison of ultrasound-guided versus blind glenohumeral injections: a cadaveric study.

Patel DN, Nayyar S, Hasan S, Khatib O, Sidash S, Jazrawi LM.

Le infiltrazioni intra-articolari a livello dell'articolazione gleno-omeroale (GH) sono importanti sia a fini diagnostici che terapeutici. È stato suggerito che le iniezioni eco-guidate siano più accurate di quelle effettuate a mano libera. In questo studio effettuato su cadaveri, è stata messa a confronto l'accuratezza della procedura infiltrativa effettuata con l'ausilio della guida ecografica (su 40 spalle) con quella effettuata a mano

libera (su 40 spalle), utilizzando l'approccio posteriore. Le infiltrazioni sono state effettuate da due operatori, ognuno dei quali ha effettuato 20 infiltrazioni eco-guidate e 20 a mano libera, iniettando nell'articolazione 3 ml di mezzo di contrasto radio-opaco. Dopo le infiltrazioni, è stato effettuato un esame fluoroscopico per valutare la precisione delle iniezioni. Sessantasei infiltrazioni su 80 (82,5%) sono risultate accurate; in particolare, sono risultate accurate 37 infiltrazioni su 40 (92,5%) nel gruppo in cui la procedura è stata effettuata con la guida ecografica rispetto alle 29 su 40 (72,5%) nel gruppo in cui le infiltrazioni sono state eseguite a mano libera ($p = 0,02$). Entrambi i chirurghi hanno mostrato una precisione superiore utilizzando la guida ecografica rispetto alla tecnica a mano libera (chirurgo A: 90% vs 65%, $p = 0,058$; chirurgo B: 95% vs 80%, $p = 0,15$). I dati ottenuti da questo studio suggeriscono che le infiltrazioni eco-guidate sono più accurate rispetto a quelle effettuate a mano libera.

Anche questo studio conferma la maggiore accuratezza della guida ecografica rispetto all'iniezione a mano libera. Ciò è tanto più importante quanto più costoso è il prodotto usato o se potenzialmente lesivo qualora iniettato fuori dall'articolazione.

Scientific World Journal. 2012;2012:310745. Epub 2012 Apr 30.

Combined Effect of Subchondral Drilling and Hyaluronic Acid with/without Diacerein in Full-Thickness Articular Cartilage Lesion in Rabbits.

Suwannaloet W, Laupattarakasem W, Sukon P, Ong-Chai S, Laupattarakasem P.

Il potenziale di guarigione osteocondrale dell'acido ialuronico (HA) e diacereina è stato valutato in un modello animale su conigli in cui è stato indotto un difetto subcondrale a tutto spessore a livello del ginocchio sinistro. Una settimana dopo, i conigli sono stati suddivisi in 3 gruppi, ognuno composto da 10 animali, per ricevere un ciclo di 5 infiltrazioni intra-articolari effettuate con cadenza settimanale di soluzione salina (NSS) + soluzione salina orale (gruppo 1), acido ialuronico 0.3 mL (10 mg/mL, Ostenil) + soluzione salina orale (gruppo 2) e acido ialuronico 0.3 mL (10 mg/mL, Ostenil) + diacereina 3.5 mg/Kg (gruppo 3). Gli animali sono stati poi sacrificati per la valutazione. Il tessuto neoformato ha mostrato un quadro istologico significativamente migliore ed un più alto contenuto di collagene di tipo II nei gruppi trattati con HA rispetto al gruppo di controllo con soluzione salina. Inoltre, l'aggiunta orale di diacereina sembra potenziare l'effetto di guarigione osteocondrale dell'HA.

Questo studio è molto interessante perché permette di indagare uno dei quesiti più rilevanti nell'ambito della terapia intra-articolare, ovvero se l'associazione di condroprotettori e acido ialuronico intra-articolare possa avere un effetto sinergico maggiore del trattamento con solo acido ialuronico locale. Benché si tratti di uno studio su modello animale l'esame istologico è senza dubbio una prova biologica molto rilevante per poter continuare questi studi sia sul modello animale che nella corrente pratica clinica per confermare sia l'effetto istologico della riduzione della progressione strutturale del danno artrosico che la riduzione dei sintomi.

J Shoulder Elbow Surg. 2012 Jun;21(6):722-727.

Does hyaluronate injection work in shoulder disease in early stage? A multicenter, randomized, single blind and open comparative clinical study.

Kim YS, Park JY, Lee CS, Lee SJ.

In questo studio prospettico, multicentrico, randomizzato, single blind, è stata valutata l'ipotesi che l'infiltrazione di ialuronato ad alto peso molecolare sia più efficace e sicura di quella di corticosteroidi nel trattamento della sindrome da conflitto subacromiale. 100 pazienti sono stati randomizzati in 2 gruppi: un gruppo è stato trattato con tre infiltrazioni, a livello dello spazio subacromiale, effettuate con cadenza settimanale, di ialuronato (hyruan plus: 300,000, KDa MW, sodio ialuronato 20 mg/2 ml; LG Life Sciences, Seoul, South Korea) mentre l'altro gruppo con una singola infiltrazione di corticosteroidi (desametasone disodio fosfato 5 mg/1 ml; Kukje Pharm, Seongnam, South Korea). Tutte le infiltrazioni sono state effettuate con l'ausilio di una guida ecografica. Ottanta pazienti sono stati seguiti per 12 settimane dopo l'infiltrazione (38 pazienti del gruppo ialuronato e 42 pazienti del gruppo corticosteroide). L'outcome funzionale è stato valutato mediante l'American Shoulder and Elbow Surgeons standardized shoulder assessment form (ASES). La VAS del dolore a 12 settimane è diminuita in modo significativo passando da $58,6 \pm 19,3$ a $24,6 \pm 23,1$ nel gruppo ialuronato ($p < 0,0001$) e da $57,2 \pm 19,9$ a $36,9 \pm 26,5$ nel gruppo corticosteroide ($p < 0,0001$). È stata inoltre osservata, a 12 settimane, una differenza statisticamente significativa nel punteggio VAS a favore del gruppo ialuronato ($p = 0,0180$). A 12 settimane, l'ASES score è aumentato passando da $17,6 \pm 4,8$ a $22,4 \pm 6,5$

e da $17,3 \pm 4,9$ a $21,7 \pm 5,8$, nel gruppo ialuronato e corticosteroide, rispettivamente ($p = 0,4825$). Dai risultati emersi, l'infiltrazione subacromiale di ialuronato nel trattamento della sindrome da conflitto sembra determinare una riduzione del dolore ed un miglioramento della funzionalità simile a quella ottenuta con l'infiltrazione di corticosteroidi, in un breve periodo di follow-up.

Ci rallegriamo dell'uso della guida ecografica che potrebbe anche essere uno dei motivi per cui si è ottenuto un risultato così brillante per l'acido ialuronico.

Osteoarthritis Cartilage. 2012 Apr;20(4):271-278. Epub 2012 Jan 10.

Effects of intra-articular IL1-Ra for acute anterior cruciate ligament knee injury: a randomized controlled pilot trial (NCT00332254).

Kraus VB, Birmingham J, Stabler TV, Feng S, Taylor DC, Moorman CT 3rd, Garrett WE, Toth AP.

In questo studio è stata valutata l'efficacia clinica dell'infiltrazione intra-articolare dell'antagonista del recettore dell'IL-1 (IL-1Ra) in seguito a rottura del legamento crociato anteriore (ACL). Undici pazienti con rottura del LCA acuta, confermata alla risonanza magnetica (MRI), sono stati randomizzati a ricevere una singola infiltrazione intra-articolare di IL-1Ra (anakinra 150 mg, $n = 6$) o lo stesso volume di soluzione salina (1 ml, $n = 5$). Il trattamento è stato somministrato circa 2 settimane dopo la lesione del legamento. Il liquido sinoviale (SF) è stato raccolto al basale ed il giorno dell'intervento di ricostruzione del legamento per analizzare i livelli di IL-1 a, IL-1 b, IL-1Ra e ialuronato sierico. L'outcome primario, è stato il cambiamento nel Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), ottenuto al basale, 4, e 14 giorni dopo l'iniezione. Rispetto al gruppo trattato con soluzione fisiologica, il gruppo trattato con anakinra ha mostrato un miglioramento nettamente superiore in termini di KOOS score, a 14 giorni (KOOS dolore, $p = 0,001$; attività della vita quotidiana, $p = 0,0015$; KOOS funzionalità, $p = 0,0026$; KOOS qualità della vita (QOL), $p = 0,0048$, e KOOS totale $p < 0,0001$). Non sono state osservate reazioni avverse in entrambi i gruppi. La concentrazione di IL-1a nel SF ($p = 0,05$) e di ialuronato sierico ($p = 0,03$), ma non di IL-1 b o IL-1ra, è risultata significativamente diminuita nei pazienti trattati con anakinra ma non in quelli trattati con soluzione salina. La somministrazione entro il primo mese dall'infornio al ginocchio, di IL-1Ra sembra ridurre il dolore e migliorare la funzionalità in un intervallo di 2 settimane. Questi risultati promettenti aprono una nuova finestra terapeutica nel trattamento della lesione articolare acuta e pongono le basi per successivi studi da effettuare su campioni più ampi e utilizzando un periodo di follow-up più lungo.

Lo studio presentato sembra confermare i dati precedenti riguardo all'efficacia dell'inibizione della IL-1 in seguito al trauma. Va sottolineata l'importanza della differenziazione, da parte della comunità scientifica, della patologia artrosica in primaria o secondaria, delle sue diverse fasi, iniziale, intermedia e tardiva, e del differente approccio terapeutico. Anche se i risultati di questo studio dovranno essere confermati, esso suggerisce l'uso specifico di un farmaco quale l'inibitore della IL1 nelle fasi iniziali post-traumatiche, possa essere efficace, dando così una indicazione specifica.

Osteoarthritis Cartilage. 2012 Oct;20(10):1197-207. Epub 2012 Jun 29.

Intra-articular Injection of Human Mesenchymal Stem Cells (MSCs) Promote Rat Meniscal Regeneration by Being Activated to Express Indian Hedgehog that Enhances Expression of Type II Collagen.

Horie M, Choi H, Lee RH, Reger RL, Ylostalo J, Muneta T, Sekiya I, Prockop DJ.

È stato dimostrato che la rigenerazione meniscale viene stimolata dall'iniezione di cellule staminali mesenchimali/stromali (MSC), ma l'esatto meccanismo d'azione non è stato ancora chiarito. L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare in che modo l'infiltrazione di MSC sia in grado di migliorare la rigenerazione del menisco, in un modello animale. I ratti sono stati sottoposti ad emi-menisectomia in entrambe le ginocchia. Dopo l'intervento sono stati iniettati nel ginocchio destro cellule mesenchimali di ratto (rMSCs) o umane (hMSCs) in 50 μ g di soluzione fisiologica, mentre nel ginocchio sinistro solo 50 μ g di soluzione fisiologica. I gruppi sono stati messi a confronto da un punto di vista macroscopico e istologico a 2, 4, e 8 settimane. I cambiamenti nella trascrizione sia dei geni umani che di ratto sono stati valutati mediante real-time RT-PCR. Sebbene il numero di hMSCs diminuisca con il tempo, la loro presenza sembra determinare una migliore rigenerazione meniscale in modo simile alla presenza di rMSCs. L'infiltrazione di hMSCs sembra aumentare l'espressione di collagene di tipo II di ratto (rat-Col II), e inibire la progressione dell'osteoartrite. La piccola frazione di hMSCs attivata esprime elevati livelli di una serie di geni tra cui Indian hedgehog (IHH), parathyroid hormone-like hormone (PTHrP), bone morphogenetic protein 2 (BMP2). La presenza di hMSCs sembra innescare la successiva espressione di collagene di tipo II di ratto. Un antagonista del segnale di IHH sem-

bra inibire l'espressione di Collagene di tipo II di ratto, mentre un suo agonista aumenta la sua espressione in assenza di hMSCs. In seguito all'infiltrazione intra-articolare di hMSCs, nonostante la rapida riduzione nel numero cellulare, si è assistito all'attivazione delle stesse e all'espressione di IHH, PTHLH e BMP2 che hanno contribuito alla rigenerazione meniscale. Il segnale proveniente dall'espressione di IHH sembra essere essenziale nell'aumentare l'espressione di collagene di tipo II di ratto, anche se probabilmente numerosi altri fattori, ancora da determinare, contribuiranno alla riparazione meniscale.

Arch Iran Med. 2012 Jul;15(7):422-428.

Intra-articular Injection of Autologous Mesenchymal Stem Cells in Six Patients with Knee Osteoarthritis.

Emadedin M, Aghdami N, Taghiyar L, Fazeli R, Moghadasali R, Jahangir S, Farjad R, Baghaban Eslaminejad M.

L'osteoartrosi (OA) è una patologia degenerativa dell'articolazione, causata da una graduale perdita della cartilagine articolare, la quale possiede una limitata capacità rigenerativa. In questo studio è stata valutata la potenziale efficacia di infiltrazioni intra-articolari di cellule staminali mesenchimali (MSCs) in sei pazienti affetti da OA del ginocchio. Sei donne, età media di 54,56 anni, con evidenza radiologica di OA di ginocchio, candidate alla sostituzione protesica, sono state selezionate ed arruolate nello studio. Ogni paziente è stato sottoposto al prelievo di un campione di midollo osseo (50 ml), da cui sono state isolate e caratterizzate le cellule staminali mesenchimali, che sono poi state sospese in soluzione fisiologica ad una densità di 5×10^6 e conservate in siringhe sterili da 10 ml. Prima dell'infiltrazione le cellule sono state sottoposte a controllo microbiologico. Durante un anno di follow-up non sono stati osservati eventi avversi locali o sistemici. Il dolore, la funzionalità e l'autonomia di marcia sono migliorate in tutte le pazienti ed il miglioramento si è mantenuto per sei mesi, quando il dolore ha iniziato ad aumentare e l'autonomia di marcia a ridursi. La risonanza magnetica effettuata sei mesi dopo l'infiltrazione ha mostrato, rispetto a quella eseguita al baseline, un aumento dello spessore cartilagineo, una estensione del tessuto di riparazione a livello dell'osso subcondrale ed una considerevole riduzione dell'edema subcondrale in tre delle sei pazienti. I risultati ottenuti dal presente studio sembrano dimostrare l'efficacia delle cellule staminali mesenchimali nel trattamento dell'artrosi di ginocchio.

Questo studio sembra suggerire che l'iniezione intra-articolare di cellule staminali sia in grado di agire sui meccanismi patogenetici della malattia determinando un aumento dello spessore e quindi un recupero del tessuto cartilagineo così come una riparazione nel tessuto sottocondrale con conseguente riduzione dell'edema osseo in almeno il 50% dei pazienti. Tuttavia ulteriori studi saranno necessari per confermare questi risultati e per chiarire gli indici clinici predittivi di outcome in modo da poter scegliere i pazienti candidati a questo tipo di trattamento.

Knee. 2012 Jun 15. [Epub ahead of print]

Intra-articular injections of hyaluronic acid induce positive clinical effects in knees of patients affected by haemophilic arthropathy.

Carulli C, Matassi F, Civinini R, Morfini M, Tani M, Innocenti M.

L'artropatia emofilica è la manifestazione clinica più comune dell'emofilia, secondaria a emartrosi ricorrente e sinovite cronica, che si manifesta più frequentemente a carico del ginocchio. La prevenzione del sanguinamento ha limitato significativamente l'incidenza di una grave artropatia e l'approccio primario a tale patologia è di solito conservativo. Secondo alcuni studi con un follow-up a breve termine, la viscosupplementazione è considerata uno dei trattamenti più efficaci nei primi stadi dell'artropatia emofilica. L'obiettivo di questo studio prospettico è stato quello di valutare l'efficacia clinica della somministrazione intra-articolare di acido ialuronico a livello dell'articolazione del ginocchio, valutando i risultati a lungo termine, e concentrandosi sulla necessità di ulteriori trattamenti dopo la viscosupplementazione. Ventisette pazienti emofilici con artropatia del ginocchio sono stati sottoposti ad almeno due cicli di infiltrazioni intra-articolari di ialuronato tra il 2003 e il 2009. Tra il 2003 e il 2006, il protocollo consisteva in 5 infiltrazioni di Hyalgan® (Fidia Farmaceutici SpA, Italy) effettuate ogni 2 settimane (10 pazienti). Tra il 2007 e il 2010, in tre infiltrazioni di Hyalubrix® (Fidia Farmaceutici SpA, Italy) ogni 4 settimane (17 patients). Il protocollo veniva ripetuto ogni anno ed i pazienti con coinvolgimento bilaterale delle ginocchia venivano trattati simultaneamente. Il cambiamento di HA, con l'utilizzo di un HA ad alto peso molecolare, è stato effettuato dal 2007, (in quanto disponibile nella struttura ospedaliera degli autori solo dal 2007) consentendo un minor numero di somministrazioni (tre iniezioni invece di cinque), con una migliore compliance. I pazienti sono stati valutati in termini di VAS del dolore, SF-36, World Federation of Haemophilia score (WFH), Pettersson score, ROM, e WOMAC

score, a 6 e 12 mesi e successivamente ogni anno per sette anni. Tutti i pazienti hanno mostrato un miglioramento nella riduzione del dolore e nel recupero funzionale senza complicazioni. Considerando la gravità della artropatia in pazienti emofilici, solo un numero limitato di soggetti (cinque) è stato sottoposto ad artroplastica totale di ginocchio a causa della persistenza del dolore o della limitazione funzionale. La viscosupplementazione sembra essere una strategia terapeutica sicura ed efficace nel trattamento dell'artropatia emofilica, che non ha mostrato complicazioni, e che grazie al mantenimento dei risultati clinici, determina, nella maggior parte dei casi, un ritardo di protesizzazione.

Questo studio sembra essere un nuovo supporto all'evidenza dell'uso della terapia a base di acido ialuronico nel trattamento dell'artropatia degli emofilici, inoltre ha il vantaggio di presentare per la prima volta casi di ritardo di protesizzazione dopo un trattamento ciclico e un lungo follow-up. Ci permettiamo di sottolineare come il trattamento infiltrativo con acido ialuronico debba essere un trattamento ciclico perché la malattia è cronica.

Semin Arthritis Rheum. 2012 Dec;42(3):266-270. Epub 2012 May 5.

Intra-Articular Glucocorticosteroid Injection into Sternocostoclavicular Joints in Patients with SAPHO Syndrome.

Jung J, Molinger M, Kohn D, Schreiber M, Pfreundschuh M, Assmann G.

La tumefazione dolorosa della parete toracica anteriore causata da osteite e iperostosi nella regione sternocostoclavicolare viene tipicamente osservata in pazienti affetti da sindrome SAPHO. Modalità di trattamento promettenti comprendono farmaci antireumatici e antibiotici, anche se mancano studi controllati a supporto di tali dati. Dieci pazienti affetti da sindrome SAPHO e osteite sintomatica a livello della regione sternocostoclavicolare sono stati trattati con una singola instillazione di glucocorticosteroidi (20 mg triamcinolone) a livello dell'articolazione sternocostoclavicolare. L'attività della malattia è stata valutata sulla base di un questionario che indagava l'attività dell'osteite (quantificata su una scala 0-6), HAQ, dosaggio di VES e proteina C-reattiva, e risonanza magnetica (MRI) della regione articolare (punteggio dell'osteite quantificato su una scala 0-2 dal radiologo) al baseline e a 12 settimane dall'infiltrazione. Nessuna modifica della terapia preesistente con farmaci antireumatici è stata permessa nel corso dell'intervallo di osservazione. Il punteggio dell'osteite è passato da 4,2 (media; (SE) \pm 0,3) a 3,2 (\pm 0,4) [$p = 0,062$], la velocità di eritrosedimentazione da 19,0 (range 12-30) a 19,9 (da 12 a 27) [$p = 0,430$], e il punteggio di risonanza magnetica da 1,6 (\pm 0,2) a 1,5 (\pm 0,2) [$p = 1,0$]. Un paziente ha mostrato un peggioramento dell'attività dell'osteite passando da un punteggio di 3 ad un punteggio di 5; solo 2 pazienti hanno mostrato una riduzione del punteggio di attività MRI passando da 2 a 1. Dai dati emersi, l'infiltrazione intra-articolare di glucocorticoidi non sembra ridurre l'osteite della regione sternocostoclavicolare nei pazienti affetti da sindrome SAPHO.

Questo studio suggerisce come la patologia in oggetto abbia un importante risvolto sistemico che necessita quindi di una approfondimento diagnostico e terapeutico di carattere sistemico e che il solo trattamento locale non è efficace. Occorre sempre considerare che nel caso di malattie infiammatorie articolari il trattamento locale deve essere ancillare a un trattamento sistemico.

Am J Sports Med. 2012 Mar;40(3):534-41.

Platelet-rich plasma or hyaluronate in the management of osteochondral lesions of the talus.

Mei-Dan O, Carmont MR, Laver L, Mann G, Maffulli N, Nyska M.

Le opzioni terapeutiche non invasive delle lesioni osteocondrali (OCLS) del domo astragalico sono limitate e, ad oggi, mancano dati scientifici in grado di guidarne il management. In questo studio, controllato randomizzato, è stata valutata l'efficacia a breve termine e la sicurezza dell'infiltrazione di plasma ricco di piastrine (PRP) messa a confronto con quella di acido ialuronico (HA) nel trattamento del dolore e della disabilità in corso di OCLS della caviglia. 30 pazienti di età compresa tra 18 e 60 anni sono stati divisi in due gruppi: gruppo 1 (n=15) trattato con 3 infiltrazioni di HA a distanza di una settimana (Euflexxa, 20 mg/2ml); gruppo 2 (n=15) trattato con 3 infiltrazioni di PRP 2 ml (PRGF System II, BTI, Vitoria, Spain) ogni 2 settimane. Entrambi i gruppi sono stati seguiti per 28 settimane. L'efficacia delle infiltrazioni in termini di riduzione del dolore e miglioramento della funzionalità è stata valutata ad ogni visita mediante l'American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS) Ankle-Hindfoot Scale (AHFS), VAS del dolore, rigidità e funzionalità, subjective global function score. La maggior parte dei pazienti erano uomini (n = 23; 79%). Il punteggio AHFS è passato da 66 e 68 a 78 e 92 nei gruppi 1 e 2, rispettivamente, dal basale alla settimana 28 ($p < 0,0001$), a favore del gruppo 2 ($p < 0,05$). Il punteggio medio VAS è diminuito per il dolore (gruppo 1: da 5,6 a 3,1; gruppo 2: da 4,1 a

0,9), rigidità (gruppo 1: da 5,1 a 2,9; gruppo 2: da 5,0 a 0,8) e funzionalità (gruppo 1: da 5,8 a 3,5; gruppo 2: da 4,7 a 0,8) dal basale alla settimana 28 ($p < 0.0001$), a favore del gruppo 2 ($p < 0.05$ per rigidità, $p < 0,01$ per la funzione, $P 0.05$ per il dolore). Il Subjective global function score (scala da 0 a 100, dove 100 rappresenta il benessere) è migliorato da 56 e 58 al basale a 73 e 91 alla settimana 28 per i gruppi 1 e 2, rispettivamente ($p < 0,01$ a favore di PRP). Il trattamento delle lesioni osteocondrali della caviglia con infiltrazioni intra-articolari sia di PRP che di HA ha determinato una riduzione del dolore ed un aumento della funzionalità per almeno 6 mesi, con minimi eventi avversi. Il trattamento con PRP ha mostrato risultati significativamente migliori se confrontato con l'HA.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012 Jun;113(6). Epub 2012 Feb 28.

Role of intra-articular ozone gas injection in the management of internal derangement of the temporomandibular joint.

Daif ET.

Questo studio è stato condotto per mettere a confronto la terapia intra-articolare con ozono e la terapia con FANS nel trattamento dello squilibrio interno della articolazione temporo-mandibolare (ATM). Sessanta pazienti (49 femmine e 11 maschi) con squilibrio interno bilaterale delle ATM, con spostamento del disco, sono stati inclusi in questo studio e divisi in due gruppi: il primo gruppo è stato trattato con due infiltrazioni a settimana di 2 ml di una miscela di ozono-ossigeno (concentrazione dell'ozono 10 µg/ml) nello spazio articolare superiore, per 3 settimane; il secondo gruppo ha ricevuto farmaci antinfiammatori non steroidei (ibuprofene 400 mg) e miorilassanti (clorzoxazone 250 mg) 3 volte al di per due settimane. Segni e sintomi clinici prima e dopo il trattamento sono stati valutati in base all'indice Helkimo. I risultati ottenuti hanno mostrato che i pazienti che hanno ricevuto iniezioni di ozono (87%, $n = 26$) nello spazio articolare superiore hanno recuperato completamente (37%, $n = 11$) o sono migliorati in modo significativo (50%; $n = 15$), mentre i pazienti del secondo gruppo (33%, $n = 10$), trattati con farmaci antinfiammatori non steroidei e miorilassanti, hanno mostrato solo un miglioramento del loro indice Helkimo. Gli autori suggeriscono che sulla base dei risultati di questo studio, si può considerare che l'iniezione intra-articolare di ozono è una modalità di trattamento promettente nel trattamento della patologia dell'ATM.

Un altro studio interessante sull'applicazione intra-articolare dell'ossigeno-ozono terapia, in questo caso comparato con un trattamento sistemico antinfiammatorio. I presenti dati confermano l'ossigeno-ozono terapia come una valida prospettiva terapeutica che va adeguatamente comparata ai trattamenti sistemici e agli altri trattamenti intra-articolari attualmente disponibili. Inoltre, ulteriori studi clinici sono necessari per confermare tali risultati e per determinare l'esatto meccanismo d'azione.

Eur Radiol. 2012 Dec;22(12):2836-2840. Epub 2012 Jun 12.

Symptomatic lumbar facet joint cysts treated by CT-guided intracystic and intra-articular steroid injections.

Amoretti N, Huwart L, Foti P, Boileau P, Amoretti ME, Pellegrin A, Marcy PY, Hauger O.

In questo studio si è voluto valutare l'efficacia dell'infiltrazione intra-articolare di steroidi effettuata con l'ausilio della guida TC nel trattamento della cisti della faccetta articolare lombare che determina dolore radicolare. Si tratta di uno studio prospettico in cui sono stati arruolati 120 pazienti (72 donne, 48 uomini) con dolore radicolare causato da una cisti della faccetta articolare lombare, età media 68,2 anni (52-84). I pazienti sono stati trattati per via percutanea mediante infiltrazione TC guidata intra-cistica ed intra-articolare di steroidi (Cortivazol, Altim 3.75 mg/1.5 ml; Sanofi Aventis, Paris, France) e mezzo di contrasto. Il decorso clinico del dolore radicolare è stato valutato a distanza di 1 giorno, 1, 3 e 6 mesi, e a 12 mesi. Dei 120 pazienti, il 54% ($n = 65$) si è dichiarato soddisfatto con un risultato duraturo nel tempo dalla prima infiltrazione di steroidi, mentre il 20,8% dei pazienti ha mostrato una soddisfazione significativa solo dopo una seconda infiltrazione. La combinazione di questi due risultati mostra che il 75% dei pazienti si è dichiarato soddisfatto di un risultato duraturo nel tempo. I risultati del presente studio, sembrano dimostrare che il trattamento percutaneo delle cisti delle faccette articolari lombari mediante doppia infiltrazione possa essere una tecnica efficace nella gestione del 75% dei pazienti.

Questi risultati devono essere confermati da studi ulteriori che valutino più attentamente l'outcome dei pazienti, sia dal punto di vista sintomatologico attraverso questionari e score validati, sia attraverso valutazioni di tipo strutturale in termini di eventuale mancata progressione del danno anatomico radiologicamente rilevabile.

J Shoulder Elbow Surg. 2012 Dec. Epub 2012 Apr 3.

The influence of ultrasound guidance in the rate of success of acromioclavicular joint injection: an experimental study on human cadavers.

Borbas P, Kraus T, Clement H, Grechenig S, Weinberg AM, Heidari N.

Le infiltrazioni dell'articolazione acromionclavicolare sono routinariamente effettuate sia a scopi diagnostici che terapeutici. Lo scopo di questo studio prospettico controllato è stato quello di valutare l'accuratezza dell'infiltrazione effettuata con l'ausilio della guida ecografica rispetto a quella effettuata in cieco. 80 articolazioni acromionclavicolari (40 articolazioni destre e 40 sinistre) di cadavere sono state sottoposte ad infiltrazione con blu di metilene 0,2 ml (40 con la guida ecografica e 40 in cieco) da un singolo operatore. Si è poi proceduto alla dissezione anatomica per valutare l'accuratezza o meno della procedura. Delle 40 infiltrazioni effettuate con guida ecografica il 90% è risultato accurato (36 su 40), a differenza delle 40 effettuate in cieco in cui l'accuratezza è arrivata al 70% (28 su 40), con una differenza statisticamente significativa a favore del primo gruppo ($p = 0.025$). Dai risultati emersi, viene confermato il dato che la guida ecografica migliora significativamente l'accuratezza della procedura infiltrativa.

Ancora una volta uno studio che mette in evidenza la superiorità della tecnica con guida ecografica rispetto a quella in cieco, sia in termini di efficacia che di sicurezza, in quanto la guida ecografica consente di evitare danni conseguenti all'instillazione del prodotto al di fuori dello spazio articolare.

Clin Rheumatol. 2012 Aug;31(8):1187-1196. Epub 2012 Jun 8.

Total hip replacement rate in a cohort of patients affected by symptomatic hip osteoarthritis following intra-articular sodium hyaluronate (MW 1,500-2,000 kDa) ORTOBRIX study.

Migliore A, Bella A, Bisignani M, Calderaro M, De Amicis D, Logroscino G, Mariottini F, Moreschini O, Massafra U, Bizzi E, Laganà B, Piscitelli P, Tormenta S.

L'artrosi dell'anca è una patologia molto comune e che determina elevati costi sanitari. L'European League Against Rheumatology Committee si sta impegnando per promuovere gruppi di ricerca al fine di valutare trattamenti in grado di rallentare la progressione di tale patologia, di ritardare la sostituzione protesica (THR), di determinare l'efficacia comparativa e il costo-efficacia del trattamento conservativo rispetto a quello chirurgico. Dopo aver pubblicato i risultati di uno studio randomizzato controllato e di uno studio di coorte sull'efficacia dell'infiltrazione intra-articolare di ialuronato di sodio (MW 1,500-2,00 kDa) nel trattamento dell'artrosi sintomatica dell'anca, gli autori hanno condotto uno studio retrospettivo in pazienti affetti da artrosi dell'anca trattati con infiltrazione eco-guidata di Hyalubrix 60mg/4 ml ogni 6 mesi dal 2005 al 2007 per un totale di 24 mesi di follow-up. L'Endpoint primario è stato valutare la frequenza e i tempi di esito in sostituzione protesica nei pazienti affetti da OA dell'anca trattati con iniezione intra-articolare eco-guidata di Hyalubrix®60. UN gruppo di esperti di 6 ortopedici, che non praticano di routine le iniezioni intra-articolari hanno valutato in maniera indipendente se i pazienti potessero essere candidabili alla protesizzazione, secondo i seguenti dati clinici: età; BMI; VAS del dolore; indice di Lequesne; valutazione globale del paziente e del medico; assunzione mensile di FANS; radiografia dell'anca. Nel periodo di osservazione sono state eseguite 722 iniezioni IA eco guidate. I sei ortopedici hanno valutato indipendentemente le caratteristiche dei 176 pazienti trattati con infiltrazione di acido ialuronico e sono stati così individuati tre gruppi a seconda della concordanza degli ortopedici sull'indicazione all'intervento (range del grado di concordanza 0-6). I risultati hanno evidenziato che a 48 mesi l'82% dei 176 pazienti nello studio non sono dovuti ricorrere all'intervento di protesizzazione. Nel gruppo di 93 pazienti con grado di concordanza 3 (nella quale 4, 5 o 6 chirurghi ortopedici hanno convenuto che il paziente era un candidato idoneo per la protesi), solo 17 pazienti hanno effettivamente subito l'intervento, con una sopravvivenza del 66,5% a 48 mesi. Negli altri due gruppi di concordanza, 1 e 2, in cui rispettivamente 3, 2, 1 o nessuno erano d'accordo che il paziente fosse candidabile per l'intervento, non veniva registrata l'artroplastica e quindi il 100% dei pazienti aveva mantenuto l'anca naturale per l'intero periodo di osservazione di 48 mesi. Questo è il primo studio che valuta gli effetti della viscosupplementazione di Hyalubrix®60 sul tasso di protesizzazione in un'ampia coorte di pazienti. I dati ottenuti suggeriscono che la viscosupplementazione dell'anca con Hyalubrix® 60 sotto guida ecografica può essere efficace nel ritardare la THR grazie alla sua azione sintomatica e di conseguenza può essere considerata come trattamento conservativo da effettuare prima di considerare la THR, come suggeriscono le raccomandazioni OARSI. Potrebbe quindi proporsi come alternativa per i giovani candidati al THR, per i pazienti con controindicazioni all'intervento chirurgico e per i pazienti per i quali l'uso di FANS non è appropriato.

Anche se esistono dei limiti nello studio (gli ortopedici non hanno valutato direttamente la funzionalità e lo stato clinico del paziente, ma indirettamente dalla cartella clinica; inoltre, sono stati selezionati tra i medici che non effettuano di routine iniezioni nell'anca), questo studio riflette gli effetti delle iniezioni di Hyalubrix®60 nel contesto reale dell'effettiva gestione globale dell'OA dell'anca. Ulteriori studi saranno necessari per identificare fattori predittivi di outcome e l'incidenza sui costi di gestione della patologia. Infatti, a fronte del rilevante impatto socioeconomico della chirurgia di sostituzione dell'anca e considerando i risultati incoraggianti provenienti dallo studio Ortobrix, possono essere suggerite alcune considerazioni di ordine economico. In conclusione, Hyalubrix®60 somministrato per iniezione eco-guidata sembra ritardare la THR nei pazienti con OA sintomatica dell'anca nella reale pratica clinica, anche se sono necessari più approfonditi studi di conferma. Comunque già con questi dati preliminari la viscosupplementazione dell'anca dovrebbe essere considerata come un trattamento conservativo da effettuarsi prima di candidare i pazienti alla THR.

Eur J Radiol. 2012 Nov;81(11):3466-3471.

Ultrasound guided percutaneous treatment and follow-up of Baker's cyst in knee osteoarthritis.

Köro lu M, Callio lu M, Eri HN, Kayan M, Cetin M, Yener M, Gürses C, Erol B, Türkbey B, Parlak AE, Akhan O.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la variazione del quadro ecografico e la risposta clinica in diversi sottogruppi di pazienti affetti da cisti di Baker e artrosi di ginocchio in seguito ad una singola artrocentesi ed infiltrazione intra-articolare di corticosteroidi effettuata mediante guida ecografica. 32 pazienti affetti da artrosi di ginocchio (46-85 anni, età media $58,97 \pm 9,88$) con cisti di Baker sintomatica diagnosticata mediante esame ecografico sono stati inclusi nello studio. Per determinare l'entità dei sintomi, è stata utilizzata la VAS del dolore. I pazienti sono stati sottoposti ad esame ecografico, in base al quale le cisti sono state classificate in semplici (lesioni anecogene con bordi ben definiti e parete sinoviale sottile) e complesse (presenza di non-omogeneità della lesione, alta intensità di echi interni, presenza di setti ed ispessimento sinoviale). In seguito, sono stati suddivisi in due gruppi: nel Gruppo 1 (n = 24) sono stati inseriti i pazienti con cisti semplici mentre nel Gruppo 2 (n = 8) quelli con cisti complesse. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad aspirazione della cisti e ad infiltrazione di 1 ml di Diprospan® (5 mg di betametasona dipropionato e 2 mg di betametasona sodio fosfato) e seguiti clinicamente e mediante ecografia ad una settimana, 1 mese e 6 mesi dopo la procedura. Una significativa diminuzione del volume delle cisti di Baker dopo il trattamento percutaneo è stata accompagnata da un significativo miglioramento clinico. Inoltre, la riduzione del volume delle cisti di Baker era significativamente correlata con il miglioramento clinico (coefficiente di correlazione di Pearson = 0,542, $p = 0,001$). Alla visita di follow-up di 6 mesi, 6 pazienti hanno mostrato una recidiva della cisti, che era di tipo complesso. Inoltre, un confronto tra pazienti con cisti di Baker semplice e quelli con cisti complessa non ha dimostrato alcuna variazione significativa nella VAS del dolore tra i due gruppi ($p = 0,061$, Mann-Whitney U). Nessuna complicazione (minore o maggiore) è stata osservata in seguito al trattamento percutaneo. Con l'ausilio della guida ecografia, prima di procedere al trattamento, le cisti di Baker possono essere classificate in semplici e complesse. Dai dati emersi, l'aspirazione ecoguidata della cisti e l'infiltrazione di corticosteroidi, sembra determinare un miglioramento clinico ed una riduzione del volume della cisti secondaria ad artrosi di ginocchio.

Un dato che sarebbe stato rilevante conoscere è la frequenza di recidive dopo il trattamento. Infatti è noto nella pratica clinica che molte volte la cisti recidiva ed occorre ripetere il trattamento evacuativo e l'iniezione di steroidi.

Eur J Phys Rehabil Med. 2012 Dec;48(4):561-7. Epub 2012 Apr 20.

Ultrasound-guided aspiration and corticosteroid injection compared to Horizontal therapy for treatment of knee osteoarthritis complicated with Baker's cyst: a randomized, controlled trial.

Di Sante L, Paoloni M, Dimaggio M, Colella L, Cerino A, Bernetti A, Murgia M, Santilli V.

La combinazione di diverse terapie, come fisioterapia, terapie farmacologiche e fisiche, in genere determina risultati migliori sui sintomi dell'artrosi di ginocchio, più di quanto non facciano le singole terapie. La Horizontal therapy (HT) è una nuova terapia antalgica che dovrebbe avere più vantaggi della tradizionale Interferential therapy. Nella HT l'intensità della corrente è costante, mentre la frequenza dell'impulso elettrico viene modificata durante l'applicazione. È stata dimostrata l'efficacia dell'HT nel trattamento del dolore lombo-

re in corso di osteoporosi, mentre non ci sono dati sul suo utilizzo in pazienti affetti da artrosi di ginocchio complicata da cisti di Baker. Gli autori hanno condotto un RTC per valutare se l'HT con aspirazione ed infiltrazione della cisti con corticosteroidi, da sole o in associazione, siano efficaci nel determinare un miglioramento del dolore e della funzionalità in pazienti con gonartrosi complicata dalla presenza di cisti di Baker (BC). Sono stati inclusi nello studio 60 pazienti con gonartrosi e diagnosi di BC confermata mediante valutazione ecografica standard, e randomizzati in tre gruppi: gruppo A (n=20) è stato sottoposto ad aspirazione della cisti e ad infiltrazione ecoguidata di corticosteroidi (40 mg di metilprednisolone acetato), Gruppo B (n=20) sottoposto alla HT, Gruppo C (n=20) alla combinazione dei due trattamenti. Sono stati valutati la riduzione del dolore misurata con la scala analogica visiva (VAS), il miglioramento funzionale (WOMAC) ed il quadro ecografico al basale (T0), a 1 (T1) e 4 (T2) settimane. I pazienti del Gruppo A e del Gruppo C, ma non quelli del Gruppo B, hanno mantenuto una riduzione del dolore a 4 settimane rispetto al basale, con valori di VAS significativamente inferiori nel Gruppo C. Per quanto riguarda il quadro ecografico, il diametro assiale massimo non ha mostrato modificazioni in nessuno dei tre gruppi ($p = 0,259$). Al contrario, il diametro sagittale massimo veniva influenzato dal tempo ($p < 0,01$). Sia l'aspirazione con infiltrazione di steroide che la HT sono risultate efficaci, ma la combinazione dei due trattamenti ha mostrato una superiorità in termini di riduzione del dolore, miglioramento della funzionalità e riduzione della dimensione della BC. Alla luce dei risultati ottenuti, gli autori suggeriscono quindi l'impiego della HT nel trattamento della gonartrosi complicata da BC.

Reumatol Clin. 2012 Mar-Apr;8(2):63-67. Epub 2012 Feb 7.

Safety and efficacy of methylprednisolone infiltration in anserine syndrome treatment.

Vega-Morales D, Esquivel-Valerio JA, Negrete-López R, Galarza-Delgado DÁ, Garza-Elizondo MA.

La sindrome anserina è una comune causa di dolore al ginocchio. Il trattamento con infiltrazione di glucocorticoidi è stato valutato in studi con un basso livello di evidenza e non ci sono in letteratura lavori che consentano di determinare la sua reale utilità. L'obiettivo di questo studio è stato quello di determinare l'efficacia e la sicurezza dell'infiltrazione di metilprednisolone nel trattamento della Sindrome Anserina. 58 pazienti adulti con sindrome anserina, che presentavano dolore nella faccia mediale del ginocchio, sono stati inclusi nello studio. Tutti i pazienti sono stati valutati mediante scala WOMAC al basale e randomizzati a ricevere una infiltrazione di lidocaina e 40 mg di metilprednisolone acetato (gruppo 1) oppure Xylocaina e acqua distillata (gruppo 2). Entrambi i gruppi hanno ricevuto 100 mg di diclofenac sodico per 10 giorni. La scala WOMAC è stata poi valutata a 4 settimane ed è stata monitorata l'insorgenza di eventuali eventi avversi. Non è stata osservata alcuna differenza statistica tra i due gruppi in termini di eventi avversi ed efficacia valutata mediante scala WOMAC. Il valore medio del WOMAC al basale era 32 e 25.5 nel gruppo 1 e nel gruppo 2, rispettivamente. A 4 settimane era 8 e 6,5, che corrisponde ad un miglioramento del 61,6 e 62,8%, rispettivamente. Dai dati emersi, l'infiltrazione con metilprednisolone nella sindrome anserina non sembrerebbe essere superiore al placebo nei pazienti in trattamento con diclofenac.

J Orthop Surg (Hong Kong). 2012 Apr;20(1):126-130.

Platelet-rich plasma for calcific tendinitis of the shoulder: a case report.

Seijas R, Ares O, Alvarez P, Cusco X, Garcia-Balletbo M, Cugat R.

Gli autori hanno riportato il caso clinico di una donna di 44 anni con tendinite calcifica della spalla trattata con infiltrazione di plasma ricco di piastrine. Prima di essere sottoposta a tale trattamento, aveva effettuato terapia con ultrasuoni, antinfiammatori ed esercizi di Codman per 6 settimane senza alcun miglioramento sui sintomi. Il plasma ricco di piastrine è stato iniettato nella zona subacromiale 3 volte ad intervalli di 2 settimane, senza l'ausilio di alcuna guida strumentale. A 2 settimane è stato osservato un progressivo miglioramento del dolore, con scomparsa assoluta dello stesso a 6 settimane. La paziente è stata successivamente sottoposta al precedente protocollo di riabilitazione. Ad un anno di follow-up, la paziente non mostrava ripresa della sintomatologia dolorosa, aveva recuperato la gamma completa di movimento e ripreso tutte le sue attività, con risoluzione completa della tendinite calcifica all'esame radiografico. Attualmente la terapia della tendinite calcifica si avvale di terapie conservative (onde d'urto, infiltrazione di corticosteroidi) e chirurgiche (rimozione delle calcificazioni in artroscopia). L'esito positivo osservato in questa paziente potrebbe non essere dovuto esclusivamente al trattamento con plasma ricco di piastrine, in ragione del fatto che la tendi-

nite calcifica tende, in una percentuale dei casi, a regredire spontaneamente. Tuttavia, la paziente ha ottenuto un sollievo assoluto dal dolore e un recupero completo della mobilità articolare, che non aveva ottenuto con i trattamenti precedenti.

Anche se il caso clinico supporta l'uso del PRP nella tendinite calcifica della spalla prima di arrivare a conclusioni ed evidenze definitive occorrono ulteriori studi randomizzati controllati.

Ann Rehabil Med. 2012 Feb;36(1):105-111. Epub 2012 Feb 29.

The additive effects of hyaluronidase in subacromial bursa injections administered to patients with peri-articular shoulder disorder.

Byun SD, Park DH, Hong YH, Lee ZI.

In questo studio è stato valutato il possibile effetto additivo dell'utilizzo di ialuronidasi in combinazione con steroidi nei pazienti affetti da patologie periarticolari della spalla (borsite subacromion-delloideale, tendinopatia o rottura della cuffia dei rotatori, tendinite calcifica). Trenta pazienti sono stati inclusi nello studio e divisi in due gruppi: i pazienti nel gruppo A (n=15) sono stati sottoposti ad infiltrazione della borsa subacromiale di 40 mg (1 ml) di triamcinolone acetone (Dong Kwang Pharm., Seoul, Korea), 3 ml di lidocaina 1%, 1ml di ialuronidasi H-lase® (Kuhnle Pharmaceutical, Seoul, Korea) ed 1ml di soluzione salina (per un totale di 6 ml); il gruppo B (n=15) ad infiltrazione con 40 mg (1 ml) di triamcinolone acetone, 3 ml di lidocaina 1% e 2 ml di soluzione salina. In entrambi i gruppi le infiltrazioni sono state effettuate con ausilio della guida ecografica, una volta a settimana per tre settimane consecutive. Gli autori hanno valutato il range di movimento attivo (AROM) della spalla, hanno utilizzato una scala analogica visiva (VAS) per la misurazione del dolore, e hanno somministrato ai pazienti un questionario per determinare la disabilità (SDQ), all'inizio dello studio e successivamente ogni settimana fino ad una settimana dopo la terza iniezione. Un miglioramento statisticamente significativo è stato osservato in termini di VAS, SDQ e AROM in flessione, abduzione e intra-rotazione ad una settimana dalla prima e seconda iniezione rispetto ai parametri misurati durante le visite precedenti in entrambi i gruppi ($p < 0.05$), ad eccezione del SDQ tra la prima e la seconda iniezione nel gruppo B ($p > 0.05$). Il miglioramento di tutti i parametri misurati ad una settimana dalla terza iniezione rispetto alla misurazione effettuata ad una settimana dalla seconda iniezione, non ha mostrato una significatività statistica in entrambi i gruppi ($p > 0,05$). Tuttavia, il gruppo A (gruppo ialuronidasi) ha mostrato miglioramenti significativamente superiori a quelli del gruppo B in termini di SDQ e AROM in intra-rotazione una settimana dopo le tre iniezioni ($p < 0.05$). Dai risultati emersi, sembra che l'infiltrazione subacromiale di steroidi in associazione a ialuronidasi sia superiore al solo utilizzo di steroidi nel determinare un miglioramento funzionale nei pazienti affetti da patologie peri-articolari di spalla.



Oggi, il mondo di domani

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



Jonexa

hylastan SGL-80

SOFT-GEL
Tecnologia in movimento

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

Terapia infiltrativa articolare
con Acido Ialuronico



ABIOTEN
PHARMA

JONEXA

COMPOSIZIONE

Jonexa è un liquido viscoelastico sterile, incolore, apirogeno, a pH neutro e con osmolalità compatibile con il liquido sinoviale. Jonexa è un derivato dall'hyalastan, un gel di ialuronato di sodio (HA) chimicamente crosslinkato con divinilsulfone e un liquido di ialuronato di sodio. Jonexa è una miscela composta da un gel di hyalastan e un liquido a base di HA nel rapporto gel-liquido di 80:20. Lo ialuronato di sodio utilizzato nella preparazione del Jonexa è ottenuto da fermentazione batterica. Lo ialuronano (ialuronato di sodio) è uno zucchero complesso naturale appartenente alla famiglia dei glicosaminoglicani costituita da un polimero a catena lunga di unità disaccaridiche ripetute di D-glicuronato di sodio e N-acetil-D-glucosamina, unite per mezzo di legami glicosidici β -1,3 e β -1,4. 1 ml di Jonexa contiene polimeri di ialuronano (modificati e immo­dicati) 10,5 \pm 1 mg, cloruro di sodio 8,5 mg, idrogeno fosfato disodico eptaidrato 2,2 mg, diidrogeno fosfato sodico monoidrato 0,26 mg, acqua per preparazioni iniettabili (WFI) q.b.

CARATTERISTICHE

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

INDICAZIONI E USO

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

CONTROINDICAZIONI

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

AVVERTENZE

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

PRECAUZIONI

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

EFFETTI INDESIDERATI

- In uno studio clinico controllato, gli effetti indesiderati a carico del

ginocchio target più frequentemente riportati durante la fase di trattamento iniziale considerati correlati al trattamento di studio e/o alla procedura includono artralgia, rigidità e edema articolare.

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

DOSAGGIO E SOMMINISTRAZIONE

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

LINEE GUIDA PER IL DOSAGGIO

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

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

DURATA DELL'EFFETTO

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

CONTENUTO PER 1ml

Jonexa contiene i componenti elencati nella Tabella 1.

Tabella 1: Componenti di Jonexa

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

CONFEZIONE

Il contenuto di ogni siringa di Jonexa è sterile e apirogeno. Jonexa è fornito in una siringa di vetro da 5 ml precaricata con circa 4 ml di Jonexa.

Conservare Jonexa a una temperatura fra 2 e 30°C.

Repertorio Ministeriale dei dispositivi medici: 284766/R
Codice CND: P900402
Dispositivo Medico CE 0086



ABIOTEN
PHARMA

Lodotra®: migliora la rigidità mattutina del paziente con artrite reumatoide¹



1 ORA



2 ORE



3 ORE



4 ORE

Depositato presso L'Agenzia Italiana del Farmaco in data 16/02/2011

Lodotra® 30 compresse a rilascio modificato. Disponibili nel dosaggio di 5 mg, 2 mg, 1 mg.
Lodotra® deve essere assunto alle h 22:00 circa. Le compresse devono essere ingerite intere.

¹ Buttgerief F et al. Lancet 2008;371:205-14



PRESCRIVIBILE
S.S.N.

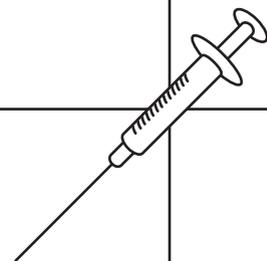


Lodotra®
Prednisone MR

www.mundipharma.it

Report IV Simposio Nazionale ANTIAGE

A cura di: **E. BALLANTI**



Lo scorso 3-5 Ottobre si è tenuta a Roma la IV edizione del Simposio Nazionale dell'ANTIAGE (Associazione Nazionale Terapia Intra-articolare dell'Anca con Guida Ecografica), il congresso nazionale interamente dedicato alla terapia infiltrativa intra-articolare.

Al Simposio hanno preso parte oltre 300 specialisti provenienti da tutta Italia che si sono confrontati sullo stato dell'arte e sulle prospettive future della terapia infiltrativa.

Hanno preceduto e seguito il Simposio una serie di corsi teorico-pratici sull'infiltrazione eco-guidata di mano, caviglia, anca, spalla, ginocchia, sacro-iliache, nonché corsi pratici di mesoterapia nella patologia muscolo-scheletrica, tutti tenuti dai maggiori specialisti del settore.

Durante la prima giornata congressuale sono stati presentati interessanti contributi circa le nuove prospettive di trattamento intra-articolare nell'osteoartrosi. Nella sessione moderata dal Prof. Novelli, la Dott.ssa Sangiuolo ha tenuto una lettura sulle possibili applicazioni terapeutiche delle cellule staminali nell'osteoartrosi, illustrando le caratteristiche dei diversi tipi di cellule staminali: embrionali, fetali, adulte e mesenchimali. In particolare ha poi evidenziato le prospettive di impiego terapeutico di un tipo ulteriore di cellule staminali, ovvero le IPS, cellule staminali pluripotenti indotte, vale a dire cellule differenziate che vengono riprogrammate, cioè rese staminali, e reimpiantate dopo aver orientato in una certa direzione la loro differenziazione. Le cellule staminali, oltre a rigenerare il tessuto danneggiato, avrebbero la potenzialità di stimolare la produzione di fattori bioattivi, come citochine e fattori di crescita. La loro somministrazione può essere effettuata per via sistemica ev, o direttamente impiantate *in situ*. Nel primo caso una delle principali problematiche è data dalla relativa imprevedibilità della loro distribuzione. Nel secondo caso invece vengono impiegati degli scaffold, supporti artificiali su cui le cellule staminali sono seminate prima dell'impianto. Diversi studi su animali hanno mostrato evidenza di efficacia delle cellule staminali nel trattamento dell'osteoartrosi, ma la sfida attuale è il trasferimento delle conoscenze acquisite in ambito clinico. Le principali tematiche aperte rimangono l'homing di un adeguato numero di cellule staminali nel tessuto da riparare, la sicurezza a lungo termine, la durata del beneficio ottenuto e la fattibilità di questo trattamento nella pratica clinica. Ulteriori studi si rendono, al momento, necessari per dirimere questi dubbi.

Interessanti dati sono emersi, inoltre, circa l'impiego intra-articolare di polinucleotidi, ozonoterapia e fattori di crescita piastrinici. I polinucleotidi agiscono inducendo la sintesi di collagene e la proliferazione di fibroblasti e condrociti a livello locale. Gli studi clinici hanno dimostrato l'efficacia nel ridurre il dolore ed il miglioramento della funzione articolare, per cui questo device potrebbe essere considerato un'alternativa all'acido ialuronico nel trattamento dell'artrosi sintomatica. L'ozonoterapia, descritta dal Dott. Cardelli, si sta dimostrando una risorsa terapeutica efficace e promettente. L'ozono è un gas instabile (a livello articolare si trasforma in O_2 e O) e agisce riducendo la sintesi di bradichine e prostaglandine, neutralizzando i radicali liberi dell'ossigeno, aumentando la sintesi di citochine immunosoppressive e riducendo la liberazione di proteasi da parte di polimorfonucleati e macrofagi. Questa terapia è indicata in pazienti con grading radiologico moderato. Non presenta particolari controindicazioni, se non l'uso in gravidanza, e non sono stati registrati effetti collaterali significativi, se non rari casi di reazioni vagali. La Dott.ssa Battaglia ha trattato l'utilizzo dei fattori di crescita piastrinici intra-articolari, che hanno già trovato impiego in ambito ortopedico e offrono potenzialità di efficacia nel trattamento dell'osteoartrosi. La tecnica prevede l'uso di PRP, un plasma ricco in piastrine, ottenuto tramite doppia centrifugazione del sangue venoso autologo. Al momento i dati a disposizione suggeriscono un'efficacia paragonabile a quella dell'acido ialuronico nella gonartrosi; in

particolare i risultati sembrano essere più promettenti nell'artrosi precoce dei soggetti giovani piuttosto che nell'artrosi avanzata o nei pazienti anziani. Di grande interesse è stata poi la relazione della Dott.ssa Scarpellini sui biomarkers utilizzati per monitorare l'efficacia della terapia intra-articolare dell'osteoartrosi.

La seconda giornata si è aperta con una relazione tenuta dal Dott. Delle Sedie, circa le diverse molecole di acido ialuronico disponibili con ampia trattazione dei meccanismi d'azione e delle caratteristiche dei prodotti di diverso peso molecolare e degli acidi ialuronici cross-linkati.

Il Prof. Abatangelo ha descritto in maniera magistrale i meccanismi che soggiacciono all'azione dell'acido ialuronico, sottolineando l'importanza del recettore CD44, proteina di membrana diffusamente rappresentata, che media l'adesione delle cellule alla matrice extracellulare o a specifici ligandi cellulari di superficie.

Nella stessa giornata sono state presentate le caratteristiche dell'acido ialuronico di ultima generazione, la molecola HYADD4, esadecilammide di sodio ialuronato, ottenuto per fermentazione batterica, che si caratterizza per il basso peso molecolare (500-730 KDa) e al contempo per l'alta viscosità e elasticità della molecola, qualità che conferiscono a questo prodotto un'ottima capacità di viscosupplementazione e una lunga permanenza nello spazio articolare. Viene a costituirsi infatti, in ambiente acquoso, un reticolo mobile, privo di interazioni covalenti, mantenuto grazie ad interazioni idrofobiche, molto resistente agli stress meccanici. Le ampie maglie del reticolo permettono la normale diffusione delle proteine e non vengono alterati i normali processi biologici intra-articolari.

In chiusura della seconda giornata il Prof. Migliore ha tenuto una lettura magistrale sullo stato dell'arte della terapia intra-articolare nella coxartrosi. Sono stati presentati i risultati degli studi di coorte effettuati presso il servizio di Reumatologia dell'ospedale S. Pietro Fatebenefratelli di Roma, che sembrano indicare che la viscosupplementazione dell'anca sia in grado di ritardare l'intervento di artroprotesi in un'alta percentuale di pazienti già candidati, riducendo i costi in termini di spesa sanitaria e di giornate lavorative perse. La risposta alla terapia in termini di riduzione dei sintomi è di circa il 60% rispetto ai valori basali degli indici algofunzionali; il trattamento trova la sua indicazione elettiva nelle forme da lievi a moderate. Obiettivo futuro sarà quello di rispondere alle esigenze di azzerare o ridurre quel 40% residuo di sintomi non eliminati dalla terapia infiltrativa.

Si è svolta poi un'interessante tavola rotonda che ha posto a confronto l'esperienza dei medici specialisti con quella dei veterinari, che ha evidenziato come i modelli animali clinici possano essere presi ad esempio per verificare l'efficacia dell'acido ialuronico intra-articolare nell'uomo, sfruttando l'assenza, nel modello animale, dell'effetto placebo. In particolare ha suscitato interesse la proiezione di un video da parte del Dott. Boni sui risultati clinici dell'infiltrazione eco guidata nell'anca artrosica di un cane.

La quarta sessione svoltasi nella stessa giornata ha chiarito come la terapia riabilitativa e fisica possa e debba essere sinergica con la terapia infiltrativa nel paziente sportivo e non. Il Dott. Paoloni ha riportato l'interessante esperienza del servizio di fisioterapia del Policlinico Umberto I circa le modificazioni cinetiche e cinematiche indotte in pazienti affetti da coxartrosi dalla terapia infiltrativa, studiate attraverso la GAIT analysis.

È seguito un simposio satellite dedicato all'approccio a nuovi modelli di analisi statistica. Il Prof. Migliore e i suoi collaboratori hanno introdotto i principi della metanalisi probabilistica Bayesiana, chiarendone potenzialità e limiti. Sono stati presentati esempi dell'applicazione di tale modello statistico, riportando i risultati di trials clinici condotti su pazienti affetti da artriti infiammatorie o da osteoporosi. Si è dibattuto come questo metodo di comparazione indiretta dei trials clinici costituisca un nuovo elemento di ausilio per i "decision makers", includendo in tale definizione sia i clinici che gli organi che sovrintendono al management in campo sanitario.

Attraverso comunicazioni orali e casi clinici sono stati presentati lavori interessanti ed originali, spunto di ricca discussione interdisciplinare. In particolare si è ribadita, attraverso la casistica di alcuni associati, la maggiore accuratezza della tecnica infiltrativa eco-guidata rispetto a quella senza guida ecografica. Sono state presentate esperienze dei vari centri circa l'uso di radiofrequenze intra-articolari, l'impiego di acido ialuronico intra-articolare nella rizoartrosi, l'esecuzione di infiltrazioni peri-menisiali del ginocchio ecoguidate e l'uso di Hylastan nella gonartrosi.

Durante l'ultima giornata congressuale il Dott. Mammucari, presidente della Società Italiana di Mesoterapia, ha presentato la legge contro il dolore (legge 38/2010), ribadendo la necessità che il perso-

nale medico mantenga un'adeguata soglia di attenzione verso questa tematica e si adoperi concretamente per combattere il dolore. Il Presidente dell'ANTIAGE ha ribadito agli associati e ai congressisti gli obblighi che la legge richiede, affinché siano conosciuti ed adempiuti.

Il Prof. Migliore con l'ausilio tecnico dell'Ing. Marchioni ha presentato il registro nazionale dell'ANTIAGE, un registro online a cui possono accedere e di cui possono usufruire tutti gli associati e tutti gli specialisti che si occupano di terapia intra-articolare, il cui impiego consentirà di uniformare l'operato dei diversi centri e permetterà di perseguire l'intento della standardizzazione delle procedure impiegate su scala nazionale.

Di particolare interesse è stata poi la sessione in cui è stata svolta una overview sulla terapia intra-articolare. In particolare si è trattato di spalla, mano, caviglia, sacro-iliache e temporo-mandibolari. A proposito della patologia articolare della spalla si è sottolineata l'importanza di una corretta esecuzione delle indagini radiografiche per una corretta diagnosi di patologia artrosica. Riguardo la patologia infiltrativa della mano i principali oggetti del dibattito sono stati la terapia locale con acido ialuronico nell'articolazione trapezio-metacarpale (si è parlato di vari accessi tra cui quello palmare sotto guida ecografica), l'impiego della terapia locale con steroidi e acido ialuronico nel dito a scatto (che ha dimostrato di ridurre dolore e disabilità negli studi condotti) ed infine l'efficacia della collagenasi del *Clostridium histolyticum* nella terapia locale del morbo di Dupuytren, al momento attuale da considerare solo nei pazienti in cui la chirurgia è controindicata. Nella caviglia le evidenze dell'efficacia della terapia infiltrativa con acido ialuronico risultano ancora scarse rispetto ad articolazioni come il ginocchio. Nei pazienti trattati, infiltrazioni ripetute (ad esempio con cadenza settimanale per 3 settimane) sembrano garantire maggiori possibilità di successo. Anche per le articolazioni sacro-iliache i dati circa la terapia infiltrativa in letteratura sono pochi; è evidente che la guida ecografica laddove possibile è da preferire a quella fluoroscopica o TAC per la minore dose di radiazioni. Infine, si è trattato di viscosupplementazione dell'articolazione temporo-mandibolare, che deve essere preceduta da un lavaggio articolare, e che può essere eseguita con tecnica ad un ago oltre che a due aghi, come avveniva tradizionalmente.

Il Prof. Spadaro è intervenuto al congresso nell'ambito di un minisimposio dedicato alla spondilite anchilosante, in cui si è ribadita l'importanza della diagnosi precoce, per la quale i criteri ASAS, pur essendo criteri classificativi e non diagnostici, possono rappresentare un valido ausilio. Si sono sottolineate le potenzialità degli agenti anti-TNF, ma al tempo stesso il relatore ha voluto ribadire il ruolo dei FANS nella terapia di questa patologia, soprattutto in pazienti con elevati indici di flogosi. I FANS hanno dimostrato efficacia nell'inibire la proliferazione ossea e nel rallentare la progressione radiologica del danno articolare. Pertanto è ipotizzabile che, nonostante l'avvento degli agenti biologici, i FANS godranno di nuove fortune negli anni a venire.

Infine la sessione sulla diagnostica e sulla radiologia interventistica ha visto succedersi interessanti contributi. Il Dott. Tormenta, vice presidente dell'ANTIAGE, ha ripercorso alcune tappe fondamentali nella diffusione della metodica infiltrativa eco-guidata, sottolineando l'importanza del lavoro integrato tra medico infiltratore e specialista in diagnostica per immagini.

Sono poi stati presentati dal Dott. Sconfienza e dalla Dott.ssa De Marchi i dati sulla elastosonografia e sulla ecografia con mezzo di contrasto nella patologia muscolo-scheletrica. L'elastosonografia si fonda sul concetto che i tessuti, in funzione della loro composizione anatomico-istologica, hanno diversa capacità di deformarsi e di subire la compressione impressa dalla sonda attraverso la cute, risulta particolarmente utile nello studio della patologia muscolo-tendinea. Consente di individuare aree di alterata elasticità dei tessuti anche quando l'ecografia B-mode si dimostra normale e si propone anche come valido mezzo nel follow-up clinico-terapeutico, tuttavia è necessaria una standardizzazione della metodica per poterla impiegare anche nei trials clinici. La CEUS (Contrast-enhanced ultrasonography) consiste nella somministrazione ev di microbolle che sotto l'effetto degli ultrasuoni, ne amplificano l'effetto. È indicata sia nella patologia degenerativa, che in quelle flogistiche, espansive e traumatiche e valuta in particolare i tessuti molli. Nell'ambito delle patologie articolari flogistiche risulta interessante, ad esempio, la possibilità di distinguere, tramite tale metodica, una sinovite attiva da un'ispessimento sinoviale inattivo. Il Dott. Monetti ha mostrato le potenzialità dell'imaging in ortostatismo. Lo studio di imaging dinamico risulta di particolare interesse nella patologia discale del rachide, articolare e tendinea e consente di identificare alterazioni patologiche spesso dubbie o non vi-

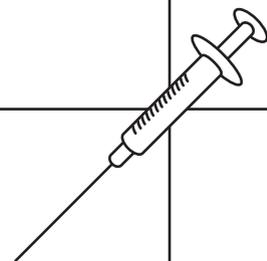
sibili con le metodiche tradizionali. Ha concluso il Simposio il Dott. Serafini con un update sulle novità e le prospettive future della interventistica muscolo-scheletrica.

In conclusione il simposio ha voluto essere motivo di stimolo per la ricerca nell'ambito della terapia intra-articolare e sede di confronto tra le diverse figure professionali coinvolte (reumatologo, fisiatra, ortopedico, radiologo, medico dello sport, terapista del dolore) su scala nazionale. Dal convegno è emersa l'utilità dell'approccio multidisciplinare a questa tematica sia ai fini di una corretta gestione clinica della patologie trattate e sia ai fini di una ricerca futura, mirata a rispondere a delle esigenze di standardizzazione e di innovazione continua.

La prossima edizione si svolgerà a Roma, come quella appena passata, e si terrà nel mese di Ottobre del 2014.

Nuove prospettive terapeutiche nel controllo del dolore nelle malattie articolari

A cura di: **M. FUSCO, B. COSTA**



Il dolore è il più comune sintomo invalidante in pazienti affetti da malattie articolari (MA). Negli ultimi decenni le evidenze scientifiche dimostrano come le classiche terapie prolungate a base di FANS non siano in grado di indurre una remissione clinicamente significativa e duratura del dolore associato a MA (Bjordal et al., 2005; 2007), ed insieme comportino pesanti effetti collaterali (Zhang et al., 2008). Ciò è spiegabile con una limitata corrispondenza tra i farmaci utilizzati ed i meccanismi del dolore.

Storicamente, il dolore associato alle MA è stato considerato sintomo dell'infiammazione e, come tale, trattato. Alla luce delle moderne conoscenze il processo doloroso nelle MA origina dalla sensitizzazione periferica delle fibre sensoriali primarie con conseguente infiammazione neurogenica distrettuale. L'iperattività cronica di dette fibre provoca neuroinfiammazione a livello delle corna dorsali del midollo spinale, accompagnata dall'attivazione della microglia – e conseguente sviluppo di sensitizzazione centrale (Schaible et al., 2009; 2011; Lee et al, 2011; Finan et al., 2012). La sensitizzazione centrale differisce in maniera sostanziale da quella periferica sia per i meccanismi patogenetici sottostanti che per le conseguenti manifestazioni cliniche (Latremoliere e Woolf, 2009). La prima è caratterizzata da riduzione della soglia di eccitabilità e da amplificazione della responsività dei nocicettori ad alta soglia mentre la seconda permette di captare segnali normalmente non riconosciuti, come ad esempio quelli che derivano dalle fibre mieliniche di tipo A. Poiché la sensitizzazione centrale è dovuta ad aumento della neuro-plasticità cui conseguono cambiamenti nelle proprietà dei neuroni spinali e sovraspinali, il dolore che ne deriva non è direttamente correlato all'intensità o alla durata dello stimolo periferico.

Da un punto di vista clinico, la sensitizzazione centrale si manifesta con bruciori e parestesie, sintomi caratteristici del dolore neuropatico associato alle MA (Dray e Read, 2007; Hochman et al., 2010; 2011). Ciò conferma che il dolore articolare è il risultato di varie componenti interdipendenti, tutte da considerare per poter porre in atto una terapia realmente efficace. Le nuove acquisizioni sottolineano l'importanza di prestare maggior attenzione al controllo del fenotipo e della funzionalità delle terminazioni nervose articolari ed alle loro interazioni con cellule non neuronali in grado di influenzare la sensitizzazione sia periferica che centrale e favorire in tal modo lo sviluppo del dolore neuropatico (Machelska, 2011). Di seguito vengono rassegnate le principali evidenze sul ruolo delle cellule non neuronali, come mastociti in periferia e microglia a livello spinale, nello sviluppo della sensitizzazione periferica e centrale sottostante alle manifestazioni di dolore articolare (Nicol e Vasko, 2007; Miller et al., 2009; Ren e Dubner, 2010; Smith, 2010).

MASTOCITI NELLE MA

Condrodegenerazione e infiammazione articolare

I mastociti sono cellule ampiamente distribuite nel tessuto connettivo. A livello articolare, sono localizzati prevalentemente nella membrana sinoviale e nella capsula articolare, dove, in condizioni fisiologiche, rappresentano circa l'1% delle cellule (Castor, 1960; Bromley et al., 1984; Godfrey et al., 1984; Kopicky-Burd et al., 1988; Damsgaard et al., 1999; Noordenbos et al., 2012). I mastociti si localizzano in prossimità dei vasi sanguigni e delle terminazioni nervose articolari (Tanaka et al., 1977). Il coinvolgimento dei mastociti nelle fasi precoci dello sviluppo delle MA è stato descritto da tempo ed è stato osservato che tali cellule aumentano in numero e si infiltrano nella membrana sinoviale dove rilasciano

in situ, con velocissimo processo di degranolazione, mediatori mastocitari di straordinaria rilevanza biologica e funzionale (Gryfe et al., 1971; Helder et al., 1973).

Nell'artrosi sperimentale l'importanza dei mastociti è confermata dal loro marcato aumento numerico (Mican e Metcalfe, 1990; Renoux et al., 1995; Marone, 1998), in special modo nei siti di giunzione tra cartilagine in degenerazione e panno infiammatorio sinoviale (Woolley e Tetlow, 2000; Arnason e Malone, 1995; Marone, 1998; Scott et al., 2008). L'iperplasia e l'iper-attivazione dei mastociti è stata confermata nelle MA umane (Godfrey et al., 1984; Fritz et al., 1984; Peng et al., 2006) con il coinvolgimento dei diversi mediatori mastocitari nella reazione infiammatoria e degenerativo-distruttiva dei tessuti articolari (Permin et al., 1984; Bromley et al., 1984; Crisp, 1984a; 1984b). Si è, in particolare, confermato il ruolo di "jump start" giocato dai mastociti nella risposta immunitaria sia locale che sistemica, stante la loro capacità di attivare le cellule linfocitarie (Hueber et al., 2010), reclutare i leucociti circolanti (Malone et al., 1987; Cantatore et al., 1988) e rendere cronico il processo infiammatorio (Gaudenzio et al., 2009). L'attività dei mastociti fornisce inoltre un contributo patogenetico rilevante nelle varie fasi cronico-evolutive delle MA (Figura 1) (Nigrovic e Lee 2005; Nigrovic e Lee, 2007). Un classico esempio di interazione intercellulare è quella esistente tra mastociti e fibroblasti. I mediatori mastocitari principalmente coinvolti in questa interazione sono l'istamina, il *Fibroblast Growth Factor* (FGF) e l'enzima triptasi. L'istamina e il FGF sono in grado di stimolare la proliferazione dei fibroblasti sinoviali, la produzione di metalloproteasi (es. MMP-1) e l'*up regulation* del recettore H₁ (Zenmyo et al., 1995; Tetlow e Woolley, 2005). La triptasi è in grado di inibire l'apoptosi dei fibroblasti, favorendone la proliferazione (Sawamukai et al., 2010; Kiener et al., 2000; Kaieda et al., 2012). I mastociti interagiscono inoltre con i condrociti articolari: le citochine infiammatorie e/o citotossiche IL-1 e TNF- α degranolate dai mastociti presenti nella capsula articolare compromettono le capacità biosintetiche dei condrociti e ne diminuiscono la responsività a fattori di crescita (ad es., IGF-1; Schalkwijk et al., 1989); numerosi mediatori mastocitari sono in grado di avviare ed amplificare la degradazione della matrice cartilaginea, influenzando la sintesi (Tetlow & Woolley, 2002) e l'attivazione/disattivazione (Gruber et al., 1988; Frank et al., 2001) delle metalloproteasi considerate fattori patogenetici chiave nella condrodegenerazione artrosica (Masuko et al., 2007). I condrociti esprimono i recettori H₁, H₂ ed H₄ per l'istamina (Taylor & Woolley, 1987; Tetlow et al., 1998; Yamaura et al., 2012) ed il recettore per la triptasi PAR₂ che aumentano nei pazienti con MA (Lavery & Lisse, 1994; Nakano et al., 2007; Boileau et al., 2007; Amiabile et al., 2011; Sevigny et al., 2011). La triptasi mastocitaria è in grado di favorire il catabolismo del collagene mediante l'attivazione delle metalloproteinasi e delle collagenasi (Gruber et al., 1988; Stevens et al., 1992), nonché di aumentare il rilascio di VEGF da parte dei condrociti artrosici (Masuko et al., 2007).

La rapida liberazione di istamina dai mastociti può indurre edema tissutale e conseguente distruzione della matrice stromale, attraverso l'interazione con il recettore H₁ presente sulle cellule endoteliali. I mastociti sono, inoltre, fonte di numerosi fattori di crescita come il *Nerve Growth Factor* (NGF), il VEGF e l'angiogenina (Kulka et al., 2009), in grado di contribuire allo sviluppo dei processi di angiogenesi tipici delle MA (Nigrovic e Lee, 2007; Walsh et al., 2010). È dall'eccessivo rilascio di mediatori mastocitari ad effetto pro-angiogenetico, ossidativo e flogistico che dipendono le classiche manifestazioni di infiammazione articolare (es. panno sinoviale), nonché gli "innesti flogistici" (*poussées*) tipici di una delle più frequenti MA, come l'artrosi (Renoux et al., 1995; 1996; Olsson et al., 2001; Lohman et al., 2012).

Dolore articolare

Il mediatore mastocitario che maggiormente influenza l'attività nervosa sensoriale è il NGF (Leon et al., 1994). I livelli di NGF aumentano nella membrana e nel liquido sinoviale dei pazienti con artrite e sono correlati all'aumento dei mastociti (Aloe et al., 1992; 1993; Falcini et al., 1996; Seidel et al., 2010; Isola et al., 2011). Il NGF interagisce con i neuroni sensoriali, grazie ai recettori espressi sulle loro terminazioni ed innesca una serie di processi che modificano profondamente l'attività cellulare (Nicol e Vasko, 2007; Saito e Koshino, 2000; Kirker-Head et al., 2000; Levine et al., 1987; 1990; Lam e Ferrell, 1990; McDougall, 2006). In corso di artrosi, la correlazione diretta tra concentrazione sinoviale di neuropeptidi, gravità della sinovite ed entità del dolore articolare conferma l'intima interrelazione esistente tra attivazione dei nervi sensoriali ed infiammazione (Nishimura et al., 2002; Li et al., 2011). Gli elevati li-

zione periferica rende le fibre molto più sensibili agli stimoli dolorosi (Basbaum e Levine, 1991; Nicol e Vasko, 2007; Richardson e Vasko, 2002; Russell et al., 2011).

C'è, infine, da considerare che la componente algica delle MA, e più in particolare dell'artrosi, possa manifestarsi anche con geni non infiammatoria. È il caso del dolore conseguente ad un'abnorme sollecitazione meccanico-irritativa delle fibre nervose articolari, diretta conseguenza, ad esempio, dello stiramento/compressione a causa degli osteocondrofiti, delle microfratture ossee, dell'ipertensione midollare dovuta alle variazioni di flusso ematico a livello delle trabecole ossee, degli spasmi muscolari (Harden et al., 2003). L'intensificazione delle interazioni tra terminazioni nocicettive e mastociti conseguenti alle fratture e/o al rimodellamento osseo possono causare un reclutamento ed un'attivazione dei mastociti anche a livello cutaneo dell'arto coinvolto con conseguente sviluppo di sensibilizzazione nocicettiva cutanea, condizione caratteristica della sindrome dolorosa regionale complessa (algodistrofia) (Li et al., 2011).

Soprattutto in età avanzata, alla genesi meccanico-irritativa può affiancarsi anche un'origine primariamente neuropatica del dolore articolare (neuropatie dell'anziano), (O'Connor et al., 1992; Niisalo et al., 2002). Anche nel dolore neuropatico è stato, di recente, dimostrato il coinvolgimento diretto dei mastociti (Zuo et al., 2003; Thacker et al., 2007).

Microglia nelle MA

La neuroinfiammazione spinale che accompagna il dolore neuropatico associato a lesioni del sistema somato-sensoriale periferico è stata oggetto di numerosi studi, sperimentali e clinici (Milligan e Watkins, 2009; Del Valle et al., 2009). Le più recenti acquisizioni dimostrano che, in corso di MA croniche, si instaurano fenomeni di neuroinfiammazione spinale e sovrspinale (Arendt-Nielsen et al., 2010; Wolf, 2011). Inoltre, l'ipereccitabilità dei neuroni somato-sensoriali midollari è stata dimostrata nel modello di dolore cronico da artrosi temporo-mandibolare (Iwata et al., 1999; Sagar et al., 2011). A conferma dello sviluppo della sensitizzazione centrale, sempre nel modello di dolore osteoartrosico del ginocchio è stata descritta l'attivazione progressiva della proteina chinasi mitogeno-attivata (MAPK), chinasi nota per il suo coinvolgimento nella patogenesi del dolore neuropatico (Lee et al., 2011b) ed è stato riportato che i cambiamenti strutturali nelle componenti dell'articolazione del ginocchio sono correlati ad alterazioni nel midollo spinale (Im et al., 2010; Bao et al., 2001; Sun et al., 2006; Constandil et al 2009; Fiorentino et al., 2008). Nell'uomo, numerose evidenze confermano che la sensitizzazione centrale può contribuire alla gravità ed alla tipologia di dolore dei pazienti con MA (Lee et al., 2011b; Imamura et al., 2008; Arendt-Nielsen et al., 2010; Suokas et al., 2012; Arendt-Nielsen et al., 2010; Wise, 2010; Gwilym et al., 2009). I risultati di questi studi nell'uomo suggeriscono che, similmente a quanto osservato nei modelli sperimentali, l'attivazione delle cellule gliali concorre allo sviluppo del dolore articolare.

Le prospettive terapeutiche innovative.

Tra le strategie terapeutiche altamente innovative per le MA sono pertanto promettenti quelle mirate a preservare o normalizzare la funzionalità delle cellule somatosensoriali agendo indirettamente sui neuroni attraverso la contemporanea modulazione inibitoria di target non neuronali, come mastociti e microglia. In particolare le aliamidi (Aloe et al., 1993; Levi-Montalcini et al., 1996), la cui molecola capostipite è la Palmitoiletanolamide (PEA). Nel liquido sinoviale, la PEA è normalmente presente in quantità elevate (1500 pmol/ml), ma i suoi livelli diminuiscono drasticamente nei pazienti affetti da artrosi o artrite reumatoide (Richardson et al., 2008), a conferma di un ruolo protettivo rilevante dell'aliamide in corso di patologie osteoarticolari. Nei modelli sperimentali le alterazioni dei livelli di PEA sono state rilevate anche nel midollo spinale (Sagar et al., 2010). Questi risultati dimostrano una disregolazione nel metabolismo della PEA nelle MA e supportano la strategia terapeutica di un'integrazione esogena con rilevanti effetti benefici in queste condizioni. Tale strategia trova conferma nelle evidenze cliniche che dimostrano come la somministrazione esogena di PEA micronizzata ed ultra-micronizzata sia in grado

di esplicare effetti, sull'infiammazione neurogenica e/o sulla neuro infiammazione spinale ed insieme sul dolore misto – neurogenico e neuropatico – correlati sia con il controllo del reclutamento e dell'attivazione mastocitaria (Cerrato et al., 2009; De Filippis et al., 2011; Costa et al., 2011) che con una ridotta attivazione microgliale nel midollo spinale (Costa et al., 2008; Lòria et al., 2008; Genovese et al., 2008; Esposito et al., 2011). A livello clinico, la PEA micronizzata e ultra-micronizzata controlla il dolore neuropatico associato a numerose condizioni patologiche (Jack, 1996; Guida et al., 2010; Indraccolo e Barbieri, 2010; Calabrò et al., 2010; Desio et al., 2010; Canteri et al., 2010; Conigliaro et al., 2011; Truini et al., 2011; Gatti et al., 2012; Hesselink & Hekker, 2012; Marini et al., 2012).

La capacità della PEA di controllare i processi di sensitizzazione periferica e centrale attraverso la down-modulazione dell'attività di mastociti e microglia, associata alla sua ottima tollerabilità, costituiscono il presupposto fondamentale per una applicazione terapeutica altamente innovativa della complessa sintomatologia di dolore misto – neurogenico e neuropatico – che accompagna le MA, sia nella fase acuta che quella cronico-progressiva.

Bibliografia su www.doloreneuropatico.info

ULTRASOUND GUIDED INTRA-ARTICULAR HIP INJECTION: TECHNIQUE AND CLINICAL APPLICATIONS

Alberto Migliore, Sandro Tormenta

Volume cm 14 x 21 pages 144, full color, with many illustrations and tables

Contents

1. Coxalgia: differential diagnosis
2. Techniques of intra-articular injections for the hip
3. The safety of ultrasound-guided hip injections: report on over 8000 injections
4. The effectiveness of viscosupplementation in the management of hip osteoarthritis
5. Hip viscosupplementation in oa: indications, doses and outcome predictors
6. The potential cost-savings of viscosupplementation in hip OA
7. The ultrasound grading of hip osteoarthritis
8. Inflammatory diseases involving the hip joint
9. Future prospects for the application of intra-articular therapies
10. ANTIAGE – The “national foundation of ultrasound-guided hip intra-articular therapy”: our experience in Italy

We have developed a standardized technique for ultrasound guided intra-articular injection of the hip joint with the view to extending routine intra-articular injection of hyaluronans and steroids to the hip, as commonly used in the knee.

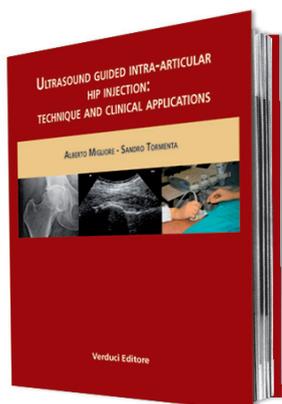
Our experience has shown that in expert hands, US guidance for intra-articular injections is a technique that is simple to carry out, effective, safe and well tolerated.

It can be repeated in the same patient without significant changes in the tolerability and safety and without risks of repeated exposure to radiation for the patient and the operator.

The clinical and scientific data obtained with our technique demonstrate that ultrasound guided therapy of the hip can reduce symptoms and probably slow down structural osteoarthritic damage by decreasing inflammatory flares, furthermore it might reduce both the assistance costs and costs related to total hip replacement.

This book describes the technique of ultrasound-guided injection of the hip, clinical reports and scientific results, and deals with the future prospects of intra-articular therapy.

We hope that this book can be, as well as a complete treatise of the state of the art of ultrasound guided intra-articular injections of the hip, also an incentive for specialists who want to start performing this therapeutic technique.



June 2012

NEW

Verduci Editore

Via Gregorio VII, 186 – 00165 Roma
Tel. 06.393.752.24 – Fax 06.63.85.672
info@verduci.it - www.verduci.it

SYNOLIS™ V-A

IL PRIMO VISCO-ANTALGICO

UNICA COMBINAZIONE DI SODIO
IALURONATO AD ALTA
CONCENTRAZIONE E SORBITOLO



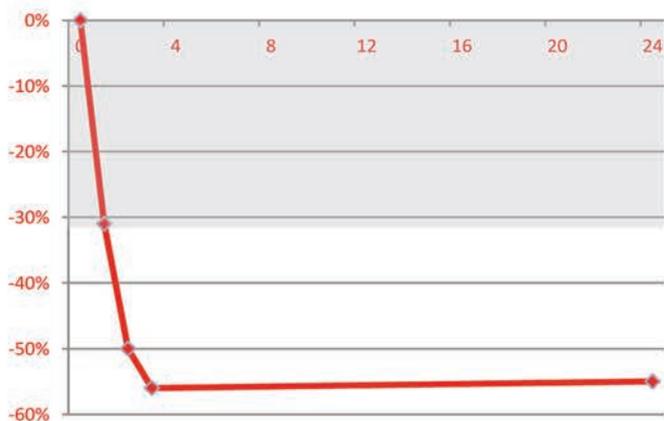
Vantaggi del Sorbitolo :

Naturale protezione dall'attacco dei radicali liberi, neutralizza i mediatori dell'infiammazione e gioca un ruolo importante nella riduzione del dolore.

Naturale protezione del sodio ialuronato, protegge dalla degradazione operata dai radicali liberi e garantisce prolungate proprietà meccaniche.

RIDUZIONE DEL DOLORE DEL 50% GIÀ DOPO LA PRIMA INIEZIONE INTRA-ARTICOLARE^{1,2}

La riduzione del dolore, misurata dopo una settimana dall'inizio del trattamento, è più del 50%¹



— Walking Pain Diminuzione Osservata (5 punti della scala Likert)

¹ Tratto da J. Heisel et al.; OUP, 2012; ² T. Coronzier et al.; ECCEO 2011



Sede legale : Galleria Mirabello, 22
20081 Abbiategrasso (MI)

Sede operativa : Via Cascina Belcasule 11
20141 Milano

Tel : 02 53542305

Fax : 02 53 542349

E-Mail : info@arthon.it

Sito : www.arthonmedical.it

normast®

PALMITOILETANOLAMIDE (PEA) MICRONIZZATA E ULTRA-MICRONIZZATA

per il controllo e la gestione di
DOLORE & INFIAMMAZIONE
nelle problematiche osteo-articolari

INDICAZIONI:

Dolore & Infiammazione associato a:

- sindromi algodistrofiche (CRPS)
- distrofia dell'anca
- sindromi canalicolari:
 - sindrome del Tunnel Carpale e Tarsale
 - compressione del nervo ulnare
- sindromi vertebro-radicali:
 - ernia discale
 - lombosciatalgia
 - radicolopatie sensitivo-motorie
- contusioni
- artrosi/artriti

POSOLOGIA CDT (Combination Drug Therapy):

Fase acuta: Normast 600mg microgranuli
ad uso sublinguale

2 bustine/die per 5-10 gg secondo gravità

Fase mantenimento : Normast 300mg

2 cpr/die per 30-60 gg
a cicli ripetuti

DGSAN ITALIA
0003453-P



DGSAN ITALIA
600.12/D 3955/27917

epitech
neuroscience
project

Take MO.RE.

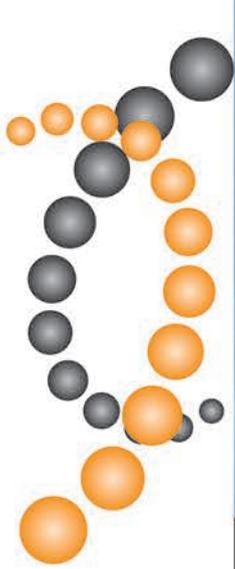
Take *Hymovis*[®] HYADD[®]4

FROM OUR RESEARCH,
THE INNOVATION



Helping people stay healthy

www.hymovis.it



International Symposium Intra Articular Treatment

CONGRESS CHAIRMAN

Alberto Migliore

Director of Unit of Rheumatology
S. Peter Hospital and
Center Research FBF - Rome Italy
President of National Foundation
of ultrasound guided Hip intra-articular
Therapy (ANTIAGE)

Rome
6-8 October
2011

TOPICS

Ultrasound guidance
Hyaluronic acid
Osteoarthritis
Biological therapies
Gene Therapy
Inflammatory arthritis
Sports Medicine

Pain Medicine
Delivery systems
Pharmacoeconomics
Knee
Hip
Ankle
Shoulder
Hand

SCIENTIFIC SECRETARIAT

Unit of Rheumatology S. Peter Hospital
and Center Research FBF - Rome, Italy
ebizzi@email.it

ORGANIZING SECRETARIAT

dynamicom srl

Valentina Arena
Via San Gregorio, 12
20124 Milano
Tel (+39) 0289693762
Fax (+39) 02201176
arena@dynamiccommunications.it

CALL FOR ABSTRACT

deadline for abstract submission: 31 may 2011



È previsto l'accREDITAMENTO ECM
per la categoria Medico Chirurgo





**POTENZA
SUL DOLORE***

ARCOXIA®
(etoricoxib)



www.msd-italia.it www.contattamsd.it info@contattamsd.it www.univadis.it Prima della prescrizione, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto accluso
OSTE-1064802-0000-ACX-J-12/2014-12/2014 Materiale promozionale depositato presso l'AIFA in data 10/12/2012 *RCP Arcoxia