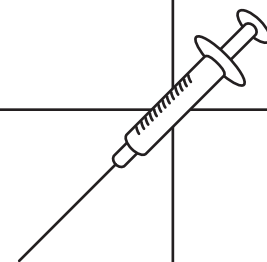


Sommario



■ 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 ISIAT, 3-5 ottobre 2013, Barcellona	21
<i>A cura di: F. Giovannangeli</i>	
■ Abstracts delle comunicazioni orali accettate	25
al II Simposio Internazionale ISIAT Barcellona, 3-5 ottobre 2013	

EDITOR S

Prof. **A. MIGLIORE**

Reumatologia, Ospedale S. Pietro,
Fatebenefratelli, Roma

Dott. **S. TORMENTA**

Radiologia, Ospedale S. Pietro,
Fatebenefratelli, Roma

EDITORIAL BOARD

A. AFELTRA

Immunologia e reumatologia, Roma

L. ALTOMONTE

Reumatologia, Roma

G. BAGNATO

Reumatologia, Messina

A. BELLELLI

Radiologia, Roma

G. BIANCHI

Reumatologia, Genova

E. BIZZI

Reumatologia, Roma

G. BONI

Medicina dello Sport, Foligno (PG)

M. CALDERARO

Ortopedia, Roma

L. CALLEGARI

Radiologia, Varese

R. D'AMELIO

Immunologia e Reumatologia, Roma

G. D'AVOLA

Reumatologia, Catania

R. DE CHIARA

Riabilitazione, Catanzaro

L. DI MATTEO

Reumatologia, Pescara

S. DENARO

Medicina Fisica e Riabilitativa, Siracusa

F. DI STANI

Neurologia, Roma

G.F. FERRACCIOLI

Reumatologia, Roma

C. FOTI

Medicina Fisica e Riabilitativa, Roma

F. GIOVANNANGELI

Reumatologia, Roma

M. GRANATA

Reumatologia, Roma

E. GENOVESE

Radiologia, Varese

B. LAGANÀ

Immunologia e Reumatologia, Roma

G. LEARDINI

Reumatologia, Venezia

C. LETIZIA

Fisiatria, Palermo

C. MAGGI

Ortopedia, Pavia

L.S. MARTIN

Reumatologia, Albano (RM)

C. MASCIOCCHI

Radiologia, L'Aquila

U. MASSAFRA

Reumatologia, Roma

G. MINISOLA

Reumatologia, Roma

A. SANFILIPPO

Ortopedia, Palermo

G. SERAFINI

Radiologia, Pietra Ligure

E. SILVESTRI

Radiologia, Genova

Direttore Responsabile

MARIELLA VERDUCI

Direttore Editoriale

GIANNI LOMBARDI

Progetto Grafico e Copertina

FABIO ZANGRANDO

Segretario di Redazione

FEDERICO MIGLIORE

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

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

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

Finito di stampare Dicembre 2013 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

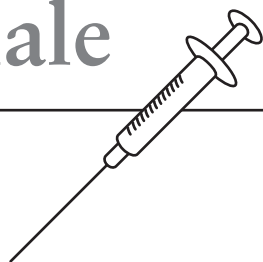
Verduci Editore

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



Questo numero di Topics ha una veste un po' "speciale". Infatti, in esso vengono inseriti i Report degli interventi dei relatori al Congresso ISIAT 2013 (International Symposium on Intra Articular Treatment), che si è svolto nell'ottobre scorso a Barcellona, così come gli Abstracts, in lingua inglese, delle comunicazioni orali presentate al congresso internazionale. Come nelle precedenti edizioni, l'ISIAT di questo anno, oltre a presentare esperienze su innovativi trattamenti che pian piano cresceranno nell'evidenza scientifica e approderanno all'uso clinico, ha dato la possibilità a colleghi di varie discipline e nazioni di documentare gli effetti dei trattamenti Intra-Articolari già consolidati. Questa documentazione scientifica è di vitale importanza, perché è noto a tutti quanto sia ancora basso il livello di evidenza dei trattamenti Intra-Articolari dal punto di vista metodologico scientifico, anche se nella pratica clinica le esperienze interdisciplinari confermano ogni giorno risultati positivi che aiutano nel management delle malattie acute e croniche dei nostri pazienti. Cogliamo dunque anche l'occasione della pubblicazione degli abstracts dell'ISIAT per continuare ad esortare e spronare i diversi professionisti a documentare le evidenze cliniche e a riportarle in ambito scientifico sia attraverso comunicazioni a congressi che pubblicazioni sulle riviste specializzate, nazionali ed estere. La presente rivista Topics di Terapia Intra Articolare (così come la rivista internazionale che noi curiamo, ovvero lo European Journal of Musculoskeletal Disease) vogliono essere appunto un supporto per facilitare la comunicazione e le esperienze tra diversi specialisti nell'ambito della Terapia Intra-Articolare. Per questo motivo non manca in questo numero il consueto Update sui più recenti articoli della letteratura scientifica internazionale riguardo i principali trattamenti in corso e in divenire nell'ambito della Terapia Intra-Articolare.



Alberto Migliore, MD



Sandro Tormenta, MD

Alberto Migliore, MD
Sandro Tormenta, MD

Take MO.RE.

Take *HYMOVIS*[®]

HYADD[®]4

FROM OUR RESEARCH,
THE INNOVATION

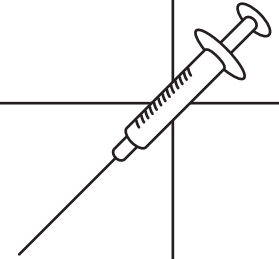


Helping people stay healthy

www.hymovis.it

Rassegna di articoli internazionali

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



Ann Rehabil Med. 2013;37(2):208-14.

A comparison of the short-term effects of a botulinum toxin type a and triamcinolone acetate injection on adhesive capsulitis of the shoulder.

Joo YJ, Yoon SJ, Kim CW, Lee JH, Kim YJ, Koo JH, Song SH.

In questo studio prospettico controllato è stata valutata l'efficacia a breve termine della iniezione intra-articolare di tossina botulinica di tipo A (BoNT-A) nel trattamento della capsulite adesiva della spalla, non responsiva ai trattamenti convenzionali. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: il primo gruppo (n = 15) è stato trattato con un'infiltrazione intra-articolare di BoNT-A (Dysport, 200 UI) mentre il secondo (n = 13) con triamcinolone acetato (TA, 20 mg, n = 13). Entrambe le procedure infiltrative sono state effettuate con l'ausilio della guida fluoroscopica. In tutti i pazienti sono stati valutati l'intensità del dolore utilizzando una scala di valutazione numerica (NRS) ed il range di movimento (ROM) al basale ed a 2, 4, e 8 settimane post-trattamento. La NRS osservata a 2 settimane (BoNT-A vs TA; 5,0 vs 5,2), 4 settimane (4.1 vs 4.9) e 8 settimane (3.8 vs 4.6) in entrambi i gruppi è risultata significativamente inferiore rispetto a quella basale (7.4 vs 7.6). Il Range di movimento della spalla è migliorato in modo significativo rispetto al basale in entrambi i gruppi di trattamento. Non è stata osservata una differenza significativa nella NRS del dolore o nel range di movimento tra i due gruppi. La riduzione del punteggio dell'intensità del dolore è stata mantenuta per 8 settimane dopo la procedura infiltrativa in entrambi i gruppi. Non sono stati rilevati eventi avversi significativi in nessun gruppo di trattamento. I risultati suggeriscono che non sembrano esserci differenze significative a breve termine tra l'infiltrazione intra-articolare di BoNT-A e TA. Nonostante il costo elevato della BoNT-A, potrebbe essere utilizzata in seconda linea, come alternativa sicura all'utilizzo del TA, nei pazienti in cui gli steroidi sono controindicati o in quelli che non hanno risposto ai trattamenti convenzionali.

Orthop Rev (Pavia). 2013;5(2):59-64.

A new treatment for hip osteoarthritis: clinical evidence for the efficacy of autologous conditioned serum.

Baltzer AW, Ostapczuk MS, Stosch D, Seidel F, Granrath M.

Lo scopo dello studio è stato quello di indagare l'efficacia dell'infiltrazione intra-articolare di plasma autologo condizionato (ACS) nell'artrosi dell'anca e di valutare se l'efficacia sia potenziata da un'infiltrazione aggiuntiva di steroide e dell'antagonista del recettore dell'IL-1 (Anakinra). Il plasma autologo condizionato (ACS) è una possibile terapia disease-modifying per l'artrosi (OA) in base alla sua azione di antagonismo dell'azione intra-articolare dell'IL-1. Attualmente, Orthokin® (Orthogen, Düsseldorf, Germania) e Onocomed® (Plasmaconcept AG, Bonn, Germania) sono gli unici due prodotti disponibili in commercio. Sia Orthokin® che Onocomed® sono ottenuti mediante prelievo venoso e attivazione dei monociti. Il plasma autologo condizionato così ottenuto contiene elevati livelli di diverse citochine anti-infiammatorie, come l'antagonista del recettore dell'IL-1 (IRAP), IL-4 e IL-10. Per produrre ACS, 50 ml di sangue sono stati prelevati da ciascun paziente utilizzando una siringa speciale con un aumento della superficie interna (Orthogen, Düsseldorf, Germania); le perle di vetro presenti nelle siringhe aumentano l'area della superficie apirogena e inducono la produzione dose-dipendente dell'IRAP da parte dei globuli bianchi del sangue incubato a 37 ° C. Dopo l'incubazione, le siringhe contenenti il sangue sono state centrifugate, il supernatante è stato filtrato (0.22 µm; Millipore, Carrigtwohill, Co. Cork, Irlanda) e aliquotato in provette da 6-8,2 ml. Le aliquote sono state poi conservate a -20°C fino all'utilizzo. La proteina ricombinante antagonista del recettore dell'IL-1 (rIRAP) è stata generata diluendo il prodotto disponibile in commercio Anakinra (Kineret®) e aliquotandolo in porzioni

di 0,2 mg ciascuna. Il corticosteroide utilizzato è stato il Triamcinolone (Triam 10 Lichtenstein®). I pazienti sono stati divisi in 3 gruppi: i) siero autologo condizionato (ACS): in 46 pazienti (62 anche) sono state effettuate un totale di $5,94 \pm 0,03$ iniezioni di 2 ml di ACS per ogni paziente; ii) ACS + cortisone (ACS + C): in 56 pazienti (71 anche), un totale di $5,70 \pm 0,08$ iniezioni di 2 mL di ACS e $1,94 \pm 0,15$ di 10 mg di Triamcinolone; iii) ACS + cortisone + rIRAP (ACS + C + rIRAP): in 17 pazienti (17 anche) un totale di $5,88 \pm 0,19$ iniezioni di 2 ml di ACS, $2,88 \pm 0,32$ di 10 mg di Triamcinolone e $3,53 \pm 0,26$ di 0,2 mg rIRAP. Tutti i pazienti sono stati valutati mediante VAS del dolore pre- e post-trattamento. Oltre i 14 mesi, il trattamento ha determinato un miglioramento statisticamente significativo in tutti e tre i gruppi, indipendentemente dal grado di artrosi. Né il cortisone né il cortisone + anakinra hanno potenziato l'effetto dell'ACS. Dai risultati emersi l'ACS sembra un ulteriore presidio utile nel ridurre il dolore in corso di artrosi dell'anca, tuttavia ulteriori studi sono necessari per valutare la sua efficacia in comparazione con le attuali terapie standard.

PM R. 2013 Apr;5(4):310-8. Epub 2013 Feb 13.

"Functional pain," functional outcomes, and quality of life after hyaluronic acid intra-articular injection for knee osteoarthritis.

Vincent HK, Montero C, Conrad BP, Horodyski M, Connolly J, Martenson M, Seay AN, Vincent KR.

Studio prospettico di coorte in cui è stato esaminato l'effetto delle infiltrazioni intra-articolari di acido ialuronico (HA) a carico del ginocchio sul dolore e la funzionalità in soggetti affetti da gonartrosi da oltre 6 mesi, e valutato se la variazione del dolore sia legata al miglioramento della qualità della vita. 53 pazienti con gonartrosi sono stati arruolati nello studio e divisi in due gruppi: un gruppo ($n = 34$) trattato con tre infiltrazioni IA di HA (2 mL/1% sodio ialuronato; Euflexxa, Ferring Pharmaceuticals Inc, Parsippany, NJ) effettuate con cadenza settimanale, ed un gruppo ($n = 19$) che non è stato sottoposto alla procedura infiltrativa. I pazienti sono stati valutati in termini di dolore, di outcome funzionali durante attività come salire le scale, alzarsi da una sedia o il test del cammino di 6 minuti, di gait analysis, di SF-36 e di WOMAC score. A 6 mesi dalle infiltrazioni la valutazione degli outcome funzionali non ha mostrato differenze tra i due gruppi. Tuttavia, le valutazioni del dolore funzionale durante la salita delle scale è diminuita nel gruppo trattato con HA ($p < 0.05$) rispetto al controllo. Miglioramenti nella velocità dell'andatura, nella lunghezza della falcata e del passo, sono stati osservati a 6 mesi nel gruppo trattato con HA ($p < 0.05$). SF-36 Vitality subscores è migliorato del 13% ed il Role Physical scores è risultato più alto nei soggetti nel gruppo di trattamento rispetto ai pazienti nel gruppo di controllo ($p < 0.05$). La Regression Analysis ha rivelato che i cambiamenti del dolore funzionale non corrispondono allo score dell'SF-36. In conclusione l'HA determina una riduzione del dolore funzionale, con un impatto minimo sugli scores funzionali determinando un aumento in termini di qualità del movimento e dell'attività funzionale.

J Foot Ankle Surg. 2013;52(2):172-6.

Intra-articular injections of hyaluronic acid in osteoarthritis of the subtalar joint: a pilot study.

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

In questo studio è stata valutata l'efficacia della viscosupplementazione intra-articolare con ialuronato di sodio nel trattamento dell'artrosi subtalare. Un totale di 22 pazienti, di età compresa tra 22-72 anni (media 53), con artrosi sintomatica dell'articolazione subtalare della durata di 1-20 anni (media 4.2), di II-IV grado secondo la classificazione di Kellgren-Lawrence e di grado da 1 a 3 secondo Paley e Hall, sono stati arruolati nel presente studio. Infiltrazioni intra-articolari di 10 mg/1 ml di ialuronato di sodio (Euflexxa) sono state effettuate con cadenza settimanale, per 3 settimane, a livello dell'articolazione subtalare. Le infiltrazioni sono state eseguite senza l'ausilio di alcuna guida strumentale. I pazienti sono stati valutati clinicamente e mediante l'American Orthopaedic Foot and Ankle Society Ankle Hindfoot score, scala analogica visiva, maximum walking distance, frequenza del dolore, e subjective global function al basale ed a 4, 12, e 28 settimane dal trattamento. Un miglioramento significativo è stato osservato nell'American Orthopaedic Foot and Ankle Society Ankle Hindfoot scores (basale 54.5, 28° settimana 73.7, $p < 0.01$) e nella VAS (dolore, rigidità e funzionalità al basale 5.4, 5.8 e 6.9; dolore, rigidità e funzionalità alla 28° settimana 2.8, 3.1 e 3.8, rispettivamente, $p < 0.01$). La valutazione globale ha mostrato un miglioramento in 18 dei 20 pazienti che hanno completato lo studio ($p < 0.01$). La maximum walking distance è migliorata significativamente passando da 770 ± 886 m a 2.075 ± 1.500 m ($p < 0.001$). Il miglioramento è stato mantenuto per più di 6 mesi. Dai risultati emersi gli autori ritengono che l'infiltrazione intra-articolare di ialuronato di sodio dovrebbe essere considerata nel trattamento conservativo dell'osteoartrite subtalare.

Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2013 Jun 6.

Intra-articular injection of hyaluronic acid for the reduction in joint adhesion formation in a rabbit model of knee injury.

Wang M, Liu C, Xiao W.

Lo scopo degli autori è stato quello di valutare l'efficacia di infiltrazioni di acido ialuronico (HA) in articolazioni immobilizzate allo scopo di ridurre la rigidità e la formazione di aderenze articolari in seguito ad intervento chirurgico e prolungata immobilizzazione. Ventiquattro conigli bianchi Neozelandesi sono stati randomizzati in due gruppi: gruppo sperimentale ($n = 12$) e gruppo di controllo ($n = 12$). Un trauma al ginocchio è stato determinato nella zampa posteriore destra dei conigli che sono stati poi sottoposti ad intervento chirurgico e immobilizzazione dell'arto per 8 settimane. I gruppi sperimentale e di controllo sono stati sottoposti rispettivamente ad infiltrazioni intra-articolari a carico del ginocchio di 0,3 ml/3 mg di acido ialuronico (ARTZ Dispo 25 mg/mL, Seikagaku Corp., Japan) o 0,3 ml di soluzione fisiologica. Il grado di aderenze, il range di movimento (ROM), e il contenuto di collagene (ottenuto dal prelievo di tessuto sinoviale in sede operatoria) sono stati valutati dopo 8 settimane. A 8 settimane, il gruppo sperimentale ha mostrato, rispetto al gruppo di controllo, un ROM significativamente più alto ($70,3 \pm 11,1$ vs $54,6 \pm 11,2$, rispettivamente, $p = 0,002$), uno score medio di adesione significativamente più basso ($2,2 \pm 0,9$ vs $3,1 \pm 0,7$, rispettivamente, $p = 0,012$) ed un contenuto inferiore di collagene ($32,4 \pm 4,7$ vs $39,0 \pm 4,2$ $\mu\text{g}/\text{mg}$, $p = 0,001$). In questo modello animale, l'infiltrazione intra-articolare di HA a carico del ginocchio dopo un intervento chirurgico e immobilizzazione dell'arto, ha determinato una ridotta formazione di aderenze e di collagene e un aumento della ROM. Questi risultati indicano che l'HA può essere clinicamente utile per prevenire aderenze e migliorare la mobilità articolare in pazienti che richiedono immobilizzazione dell'articolazione per almeno 8 settimane.

Int J Nanomedicine. 2013;8:443-449.

Intra-articular methotrexate associated to lipid nanoemulsions: anti-inflammatory effect upon antigen-induced arthritis.

Mello SB, Tavares ER, Bulgarelli A, Bonfá E, Maranhão RC.

Le formulazioni di metotrexato (MTX) attualmente presenti in commercio hanno scarsa azione anti-infiammatoria nel trattamento intra-articolare dell'artrite reumatoide. Lo scopo dello studio è stato quello di indagare se una associazione di metotrexato e nanoemulsioni lipidiche (LDE) sia in grado di migliorare l'azione intra-articolare del MTX. Per la sua associazione alle LDE, MTX è stato precedentemente esterificato con bromuro dodecilico. L'associazione LDE-MTX è stata preparata mediante omogeneizzazione ad alta pressione. Un'artrite antigeno-indotta (AIA) è stata provocata in conigli sensibilizzati con albumina sierica metilata bovina sottoposti successivamente ad infiltrazione intra-articolare dell'antigene. Ventiquattro ore dopo l'induzione dell'AIA, gruppi di 4-9 conigli sono stati sottoposti ad infiltrazione intra-articolare di dosi crescenti ($0,0625$ - $0,5$ $\mu\text{mol}/\text{kg}$) di LDE-MTX, e messi a confronto con conigli trattati con $0,5$ $\mu\text{mol}/\text{kg}$ di solo MTX, LDE, e soluzione salina (controlli). Il liquido sinoviale è stato raccolto 48 ore dopo l'induzione dell'AIA per l'analisi delle proteine e della conta cellulare. La membrana sinoviale è stata conservata per l'esame istopatologico. È stato inoltre determinato l'assorbimento delle LDE marcate dal tessuto sinoviale. L'assorbimento delle LDE marcate è risultato 2,5 volte superiore nelle articolazioni artritiche rispetto alle articolazioni normali. Il trattamento intra-articolare con LDE-MTX ha determinato un pattern di risposta chiaramente legato alla dose, con riduzione dell'infiltrato leucocitario a livello sinoviale ($p = 0,004$) e della perdita di proteine ($p = 0,032$) rispetto alle articolazioni non trattate. Al contrario, l'iniezione intra-articolare di MTX come anche di LDE non ha ridotto l'infiltrato leucocitario o la perdita di proteine. Nessun fenomeno di tossicità è stato osservato in tutti gli animali trattati. L'associazione tra LDE e MTX ha presentato un marcato effetto anti-infiammatorio se paragonata alla somministrazione intra-articolare di solo MTX. Pertanto, gli autori concludono che questa nuova formulazione meriterebbe di essere meglio studiata in studi clinici futuri.

Arthritis Res Ther. 2013;15(1):R22.

Intra-articular delivery of adipose derived stromal cells attenuates osteoarthritis progression in an experimental rabbit model.

Desando G, Cavallo C, Sartoni F, Martini L, Parrilli A, Veronesi F, Fini M, Giardino R, Facchini A, Grigolo B.

La terapia cellulare è un settore di ricerca in rapida crescita per quanto riguarda il trattamento della patologia artrosica (OA). L'obiettivo di questo lavoro è quello di studiare l'efficacia di infiltrazioni intra-articolari di cellule stromali di derivazione adiposa (ASC) nei processi di riparazione della cartilagine, della membrana sinoviale e dei menischi in un modello animale sperimentale. L'OA è stata indotta chirurgica-

mente in conigli neozelandesi, mediante la resezione bilaterale del legamento crociato anteriore (ACLT). Un totale di 2×10^6 (densità cellulare: 6×10^6 cells/ml) e 6×10^6 (densità cellulare: 18×10^6 /ml) ASC autologhe sono state isolate dal grasso inguinale, espanse in vitro e sospese in 4% di albumina sierica di coniglio (RSA) e successivamente iniettate a livello dell'aticolazione del ginocchio degli arti posteriori; 4% RSA è stato utilizzato come controllo. La bio-distribuzione locale delle cellule è stata verificata iniettando le ASC marcate con cloro-metil-benzamido-1,1'-diottadecil-3,3,3'-tetra-metil-indo-carbocanina perclorato (CM-Dil). Sezioni istologiche sinoviali e cartilaginee sono state effettuate e valutate mediante il sistema di scoring Laverty per definire la gravità della patologia. Mediante l'analisi immunohistochimica è stata inoltre valutata l'espressione delle proteine di alcune molecole della matrice extracellulare (collagene I e II), markers di catabolismo (metalloproteinasi-1 e -3) e infiammatori (TNF- α). Le valutazioni sono state effettuate a 16 e 24 settimane. Le ASC marcate sono state rilevate in modo inaspettato a livello della membrana sinoviale e del menisco mediale, ma non nel tessuto cartilagineo, a 3 e 20 giorni dal trattamento con ASC. La somministrazione intra-articolare di ASC è sembrata in grado di diminuire la progressione dell'OA ed esercitare un contributo nei processi di riparazione, rispetto al gruppo RSA 4%. I dati ottenuti rivelano una capacità rigeneratrice delle ASC in quanto in grado di promuovere i processi riparativi cartilaginei e meniscali ed inibire la progressione dell'artrosi mediante la riduzione dell'infiammazione a carico della membrana sinoviale. Sulla base dei dati ottenuti dall'analisi della bio-distribuzione locale, i benefici ottenuti dal trattamento con le ASC potrebbero essere dovuti ad un meccanismo d'azione paracrino di rilascio di fattori di crescita e citochine.

Med Ultrason. 2013;15(1):10-5.

Ultrasound-guided versus Computed Tomography-controlled facet joint injections in the middle and lower cervical spine: a prospective randomized clinical trial.

Obernauer J, Galiano K, Gruber H, Bale R, Obwegeser AA, Schatzer R, Loizides A.

Trial clinico randomizzato prospettico condotto per valutare la precisione, il time-saving, la dose di radiazioni ed il sollievo dal dolore di infiltrazioni delle faccette articolari delle vertebre cervicali effettuate sotto guida ecografica messe a confronto con infiltrazioni TC-guidate. Quaranta pazienti adulti sono stati consecutivamente arruolati e randomizzati nei due gruppi di trattamento. Nelle infiltrazioni effettuate con guida ecografica è stato utilizzato un dispositivo a ultrasuoni standard con una sonda lineare a banda larga. Una volta posizionata la punta dell'ago a livello dello spazio articolare della faccetta articolare, il tempo trascorso è stato misurato. Una conferma del corretto posizionamento è stata ottenuta mediante TC. Verificato il posizionamento dell'ago, 1 mL di betametasona (Celestan® solubile 4 mg/ml; Essex-pharma GmbH, Monaco di Baviera, Germania) e bupivacaina idrocloride (Bucain® 0,25%, 2,5 mg/ml, Delta Select GmbH, Pfullingen, Germania) sono stati iniettati. Le infiltrazioni TC-guidate sono state effettuate con lo stesso dispositivo TC utilizzato per la verifica della procedura ultrasonografica. Dopo aver posizionato il paziente in posizione prona, un marker radiopaco è stato posizionato sulla pelle dell'area di interesse. Come per la procedura US, il tempo trascorso è stato registrato dall'inizio della prima scansione. Per un calcolo preciso del percorso dell'ago, una scansione attraverso l'area target, di 3 mm di spessore, è stata ottenuta mediante un protocollo a basso dosaggio (120 kV, 120 mA). Il punto di entrata, l'angolazione e la profondità dell'approccio sono stati selezionati e calcolati. Il punto di entrata dell'ago è stato segnato sulla pelle del paziente attraverso tali calcoli e la funzione laser TC-positioning. Successivamente un ago spinale (20 GA) è stato inserito verso la faccetta di interesse. Per controllare la corretta posizione dell'ago sono state acquisite ulteriori scansioni TC. È stato poi registrato il tempo trascorso. Come nella procedura US, sono stati iniettati 1 ml di betametasona e bupivacaina idrocloride. L'accuratezza delle infiltrazioni ecoguidate è risultata del 100%. Il tempo medio (min:sec) del posizionamento finale dell'ago nell'infiltrazione di un solo segmento è stato 04:46 nel gruppo in cui è stata utilizzata la guida ecografica contro 11:12 ($p < 0.05$) nel gruppo TC, mentre nell'infiltrazione di due segmenti è stato 05:49 nel gruppo US rispetto a 14:32 ($p < 0.05$) nel gruppo TC. La dose radiante media (DLP, mGy*cm), che ha incluso anche l'esame TC di conferma per motivi di studio, è stata 27,6 nel gruppo US vs 88.2 nel gruppo TC ($p < 0,05$) nell'infiltrazione di un solo segmento, e 32,5 nel gruppo US vs 205.0 nel gruppo TC ($p < 0,05$) nell'infiltrazione di due segmenti. Entrambi i gruppi hanno mostrato un significativo miglioramento della VAS del dolore ($p < 0.05$), senza alcuna differenza tra le due metodiche ($p > 0.05$). In conclusione le iniezioni intra-articolari eco-guidate hanno mostrato la stessa efficacia di quelle TC-guidate, ma con il vantaggio di una notevole riduzione della durata della procedura e della mancata esposizione del paziente a radiazioni ionizzanti.

J Shoulder Elbow Surg. 2013;22(5):584-94.

Sodium hyaluronate for the treatment of chronic shoulder pain associated with glenohumeral osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

Kwon YW, Eisenberg G, Zuckerman JD.

L'artrosi gleno-omeroale (GH-OA) è una condizione dolorosa e debilitante che può compromettere la funzionalità e la capacità di svolgere le attività della vita quotidiana. Tra il 1993 e il 2007, negli Stati Uniti, il numero di interventi di artroprotesi di spalla è aumentato del 300%. Nonostante questo aumento dei casi, i possibili trattamenti conservativi per tale patologia, sono ancora molto limitati. La terapia fisica può essere utilizzata per mantenere la motilità e la forza, ma l'alterata congruità articolare potrebbe potenzialmente determinare un peggioramento della sintomatologia. Le infiltrazioni intra-articolari (IA) di corticosteroidi sono spesso utilizzate per il trattamento del dolore e si sono dimostrate efficaci in diversi studi clinici. Tuttavia, le linee guida dell'American Academy of Orthopaedic Surgeons non sono state in grado di fornire una chiara raccomandazione per l'uso di corticosteroidi IA nei pazienti con GH-OA. Inoltre, il potenziale danno tendineo e legamentoso riduce il loro utilizzo e soprattutto le somministrazioni ripetute. Diversi studi clinici hanno mostrato l'efficacia dell'acido ialuronico (HA) nella gestione del dolore associato a varie patologie della spalla. Gli autori hanno quindi voluto valutare l'efficacia e la sicurezza di HA nel trattamento del dolore cronico di spalla associato a GH-OA. Studio randomizzato controllato multicentrico in doppio cieco, in cui sono stati arruolati 300 pazienti affetti da GH-OA: 150 sono stati sottoposti a 3 infiltrazioni IA di HA e 150 di soluzione salina effettuate con cadenza settimanale, e valutati per 26 settimane. Nonostante molte formulazioni siano disponibili in commercio, lo ialuronato di sodio utilizzato in questo studio (HA; distribuito come Supartz da Smith & Nephew, Inc., Andover, MA, USA) è una soluzione viscoelastica, sterile e apirogena, (pH, 6,8-7,8) altamente purificato, ad alto peso molecolare (620,000-1,170,000 dalton), estratto dalle creste di gallo. Gli outcome primari e secondari sono stati la VAS del dolore e la percentuale OMERACT-OARSI responder. Nei pazienti HA e PBS (intent to treat – ITT), è stato osservato un miglioramento medio rispetto al basale della VAS di 19,88 millimetri e 16,29 millimetri alla settimana 26, rispettivamente. Allo stesso modo, la percentuale di OMERACT-OARSI responders nel gruppo HA è stata più alta (40,8% vs 34,9%); tuttavia, in nessuno dei due outcome è emersa una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ($p = 0,1121$ e $p = 0,0690$, rispettivamente). In un sottogruppo di pazienti senza concomitanti patologie di spalla, le differenze di VAS e OMERACT-OARSI responders tra i gruppi (4,0 millimetri e 8,37%, rispettivamente) hanno raggiunto la significatività statistica. L'analisi della sicurezza ha mostrato tassi comparabili di eventi avversi tra i due gruppi; in nessun gruppo sono stati osservati eventi avversi gravi. Un vantaggio numerico, ma senza significatività statistica, è stato osservato per i pazienti HA ITT affetti da GH-OA. Anche se i dati ottenuti da un sottogruppo di pazienti senza patologie concomitanti, trattati con HA, ha raggiunto la significatività statistica in termini di VAS e OMERACT-OARSI responders, ulteriori studi clinici randomizzati saranno necessari per confermare l'implicazione clinica di questo risultato.

Arthritis Res Ther. 2013;15(1):R32.

Periodic knee injections of collagen tripeptide delay cartilage degeneration in rabbit experimental osteoarthritis.

Naraoka T, Ishibashi Y, Tsuda E, Yamamoto Y, Kusumi T, Toh S.

I peptidi del collagene sembrano possedere diverse attività biologiche per vari tipi di cellule. Lo scopo di questo studio è stato, in primo luogo, quello di esaminare gli effetti terapeutici del collagene tripeptide (Ctp) nell'artrosi indotta in un modello animale (coniglio), e successivamente di esplorare un possibile effetto sinergico con l'acido ialuronico (HA). L'artrosi è stata indotta in 72 conigli bianchi giapponesi, mediante resezione del legamento crociato anteriore (ACLT) del ginocchio destro; gli animali sono stati poi divisi in quattro gruppi (controllo-soluzione salina, Ctp, HA e Ctp/HA) composti ognuno da 18 conigli e sottoposti ad infiltrazione intra-articolare a carico del ginocchio destro di 0.3 ml della sostanza utilizzata nel gruppo corrispondente. La prima infiltrazione è stata effettuata immediatamente dopo la ACLT; gli animali di ogni gruppo sono stati poi divisi in tre ulteriori sottogruppi e sottoposti ad infiltrazioni settimanali per 5, 10 e 15 settimane, rispettivamente. Tutti gli animali sono stati sacrificati una settimana dopo l'ultima somministrazione. Sono state effettuate una valutazione macroscopica e istomorfologica della cartilagine. L'espressione di collagene di tipo II e metalloproteinasi-13 della matrice è stata analizzata anche mediante analisi immunohistochimica. Il Tukey's honestly significant difference test è stato utilizzato per valutare la significatività statistica della differenza rilevata in termini macroscopici, istologici e immunohistochimici. Dal punto di vista macroscopico, a 15 settimane dall'intervento chirurgico, tutti i gruppi di trattamento hanno

mostrato una resistenza leggermente superiore in termini di progressione dell'artrosi, se confrontati con il gruppo di controllo. Dal punto di vista istologico, l'iniezione intra-articolare di Ctp ha ridotto significativamente la degradazione della cartilagine a 10 settimane dopo l'intervento chirurgico, quella di CTP/HA ha ridotto significativamente la degradazione cartilaginea a 5 settimane dall'intervento, in confronto al gruppo di controllo. Dall'analisi immunoistochimica, sia gli animali trattati con Ctp che quelli trattati con CTP/HA hanno mostrato un significativo aumento dei condrociti collagene tipo II-positivi a 5 settimane dopo l'intervento chirurgico, mentre non è stata osservata alcuna differenza in termini di metalloproteinasi-13 della matrice. In conclusione, periodiche infiltrazioni di Ctp e CTP/HA sembrano ritardare la progressione della degenerazione cartilaginea in corso di artrosi indotta dalla lesione del legamento crociato anteriore in un modello animale. Questo effetto sembra essere esercitato prevalentemente dalla stimolazione della sintesi del collagene di tipo II.

J Mol Histol. 2013;44(2):191-201.

Preliminary histopathological study of intra-articular injection of a novel highly cross-linked hyaluronic acid in a rabbit model of knee osteoarthritis.

Iannitti T, Elhensheri M, Bingöl AO, Palmieri B.

L'artrosi è una malattia degenerativa delle articolazioni che colpisce frequentemente il ginocchio. Le infiltrazioni intra-articolari di acido ialuronico sono ampiamente utilizzate nel trattamento della gonartrosi. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia di infiltrazioni intra-articolari di un nuovo acido ialuronico cross-linkato (Variofill®, 33 mg/ml, Adoderm, Langenfeld, Germany), da solo o in combinazione con ropivacaina cloridrato e triamcinolone acetoneide, sulla cartilagine articolare del ginocchio in un modello animale (coniglio) di gonartrosi collagenasi-indotta. Dopo l'induzione sperimentale dell'artrosi mediante infiltrazione intra-articolare di collagenasi, 12 conigli bianchi adulti Neozelandesi sono stati divisi in tre gruppi. Il gruppo 1 (gruppo di controllo) è stato sottoposto ad infiltrazione di 0,3 ml di soluzione salina nel ginocchio destro. Il gruppo 2 di 0,3 ml di acido ialuronico (33 mg/ml). Il gruppo 3 di una miscela di 0,15 ml di acido ialuronico (33 mg/ml), 0,05 ml di ropivacaina cloridrato 1% e 0,1 ml triamcinolone acetoneide (10 mg/ml). Le infiltrazioni sono state effettuate 4 settimane dopo l'infiltrazione di collagenasi, una volta a settimana per 3 settimane. Dopo 16 settimane dall'infiltrazione di collagenasi è stata effettuata la valutazione macroscopica e istologica. L'analisi istologica ha mostrato una riduzione significativa in termini di Mankin's score nel gruppo trattato con solo HA e nel gruppo in combinazione con HA, ropivacaina cloridrato e triamcinolone acetoneide vs il gruppo di controllo ($p < 0,05$ e $p < 0,01$, rispettivamente). Questa evidenza è in linea con il riscontro di un grado di artrosi maggiore riscontrato nel gruppo controllo (grado III), rispetto ai gruppi di trattamento (grado II). Questi risultati mostrano che l'infiltrazione di acido ialuronico cross-linkato, da solo o in associazione a ropivacaina cloridrato e triamcinolone acetoneide, determina un miglioramento significativo in termini di degenerazione cartilaginea in un modello animale di gonartrosi collagenasi-indotta.

Int J Pharm. 2013;451(1-2):34-40.

Prolonged naproxen joint residence time after intra-articular injection of lipophilic solutions comprising a naproxen glycolamide ester prodrug in the rat.

Thing M, Lu Y, Agårdh L, Larsen C, Ostergaard J, He W, Wu W, Larsen F, Larsen SW.

L'infiltrazione intra-articolare di soluzioni oleose di profarmaci lipofili che rapidamente vengono degradati nel liquido sinoviale andando a liberare il farmaco attivo, potrebbe essere un approccio valido al fine di aumentare il tempo di permanenza articolare dei farmaci anti-infiammatori. In questo studio in vivo, una soluzione oleosa composta dal profarmaco del Naprossene esterificato con N,N-diethyl glicolamide (16 mg/ml) è stata iniettata nel ginocchio dei ratti alla dose di 6 µl per 100 gr di peso corporeo. Le proprietà di rilascio sono state messe a confronto con quelle di un'infiltrazione intra-articolare di una soluzione acquosa e oleosa di naprossene, monitorando nel tempo la concentrazione sierica di naprossene. Due oli, olio di trigliceridi a catena media e olio di ricino, diversi in termini di viscosità, sono stati testati. Dopo l'infiltrazione del profarmaco in soluzione oleosa, è stato osservato un aumento significativo del tempo di massima concentrazione sierica del naprossene che è passato da 40 a 245 min, un aumento del tempo medio di persistenza in articolazione da 0.11 a 3.3 ore e ad una riduzione del 30% della concentrazione sierica massima del naprossene. Il simile profilo sierico ottenuto dai due oli testati sembrerebbe indicare che il rilascio del farmaco non dipende dalla viscosità. Nei ratti, la somministrazione intra-articolare di un profarmaco in soluzione oleosa, sembrerebbe quindi determinare una prolungata persistenza articolare del farmaco.

Biomaterials. 2013 Aug;34(25):6046-57. Epub 2013 May 20.

The promotion of osteochondral repair by combined intra-articular injection of parathyroid hormone-related protein and implantation of a bi-layer collagen-silk scaffold.

Zhang W, Chen J, Tao J, Hu C, Chen L, Zhao H, Xu G, Heng BC, Ouyang HW.

La riparazione dei difetti osteocondrali potrebbe essere migliorata con l'utilizzo di scaffold, tuttavia, in alcuni studi è stato osservato che la guarigione di difetti osteocondrali era spesso accompagnata dalla differenziazione terminale dei condrociti, di solito seguita da un'ossificazione encondrale. Le cellule staminali mesenchimali derivate dal midollo osseo (BMSCs), che sono reclutate dalla cavità midollare nella sede del difetto durante il processo di riparazione, spesso subiscono una incontrollata differenziazione terminale. I marcatori biochimici della differenziazione terminale e gli enzimi della matrice sono up-regolati, con conseguente ipertrofia progressiva, calcificazione, ossificazione e degradazione della matrice cartilaginea. Il peptide correlato al paratormone (PTHrP) ha dimostrato di inibire la differenziazione aberrante, ma la sua somministrazione in un momento inappropriato potrebbe determinare effetti negativi sulla condrogenesi. Questo studio mira a sviluppare una strategia efficace di ingegneria tissutale combinando PTHrP e scaffold di collagene-seta da utilizzare nei difetti di riparazione osteocondrale. Sono stati quindi investigati i meccanismi sottostanti l'effetto sinergico dell'impianto della combinazione PTHrP e scaffold di collagene-seta, nella riparazione del difetto osteocondrale a livello dell'articolazione del ginocchio di conigli. Studi in vitro hanno dimostrato che il trattamento con PTHrP ha ridotto significativamente la colorazione Alizarin Red e l'espressione dei marcatori di differenziazione terminale. Questo risultato è ottenuto in parte attraverso il blocco dell'attivazione della canonica cascata di segnale Wnt/b-catenina. Per lo studio di riparazione in vivo, in conigli bianchi adulti Neozelandesi (2.5-3 kg) è stato determinato chirurgicamente un difetto cartilagineo (4 mm x 3.5 mm) in entrambe le ginocchia e successivamente impiantato uno scaffold collagene-seta. Dopo l'intervento chirurgico, un'infiltrazione intra-articolare di 200 µl di PTHrP (50 mg/µl, ginocchio sinistro, gruppo PTHrP) o di soluzione salina (ginocchio destro, gruppo di controllo) è stata effettuata in tre diversi momenti (4-6, 7-9 e 10-12 settimane dall'intervento) e ripetuta una volta a settimana per 3 settimane. I difetti trattati con PTHrP a 4-6 settimane hanno mostrato una migliore rigenerazione (ricostituzione della cartilagine e dell'osso subcondrale) con differenziazione terminale minima (ipertrofia, ossificazione e degradazione della matrice), nonché maggiore condrogenesi (forma delle cellule, Col2 e accumulo di GAG) rispetto a quelli trattati in diversi momenti. Inoltre, il timing per la somministrazione del PTHrP, influenza l'espressione del recettore del PTHrP, inficiando così l'esito del trattamento. Tali risultati hanno dimostrato che l'iniezione intra-articolare di PTHrP a 4-6 settimane post-infortunio, associata all'impianto di uno scaffold collagene-seta, è una efficace strategia per inibire la differenziazione terminale e migliorare la condrogenesi, migliorando così la riparazione e rigenerazione della cartilagine in un modello animale.

Drug Des Devel Ther. 2013;7:7-12.

Preliminary study of highly cross-linked hyaluronic acid-based combination therapy for management of knee osteoarthritis-related pain.

Palmieri B, Rottigni V, Iannitti T.

L'acido ialuronico (HA) è stato ampiamente usato per il trattamento della gonartrosi grazie alle sue proprietà anti-infiammatorie e alla sua capacità di agire come lubrificante articolare. Inoltre, ha trovato applicazione in combinazione con altri farmaci nel campo dermatologico ed in studi pre-clinici in modelli animali di artrosi. Prove sperimentali suggeriscono che la combinazione di questa macromolecola con altri farmaci potrebbe determinare un suo lento rilascio all'interno della cavità articolare. Tuttavia, ad oggi, nessuno ha testato il rilascio intra-articolare di HA cross-linkato combinato con bifosfonati o farmaci anti-infiammatori per la gestione del dolore in corso di gonartrosi. L'obiettivo del presente studio randomizzato in doppio cieco è stato quello di indagare, per la prima volta, l'effetto di un acido ialuronico cross-linkato, Variofill®, da solo o in combinazione con diclofenac sodico o clodronato, sulla gestione del dolore al ginocchio in corso di artrosi. Sessantadue pazienti con artrosi femoro-tibiale bilaterale sintomatica (Kellgren-Lawrence grado II e III) e con dolore in entrambe le ginocchia corrispondente ad una VAS > 30 nel mese precedente l'inizio dello studio, sono stati arruolati in questo studio. I pazienti sono stati divisi in tre gruppi: gruppo 1 (n = 20), trattati con un'infiltrazione di solo acido ialuronico (66 mg/2 mL [Variofill®, Adoderm, GmbH, Langenfeld, Germany]) in ciascun ginocchio; gruppo 2 (n = 21), con un'infiltrazione di HA (49.5 mg/1.5 mL [Variofill®, Adoderm, GmbH, Langenfeld, Germany]) e diclofenac sodico (0.5 mL/5 mg [INFORCE, IBSA, Lugano, Switzerland]) in ogni ginocchio; gruppo 3 (n = 21), con un'infiltrazione di HA (49.5 mg/1.5 mL [Variofill®, Adoderm, GmbH, Langenfeld, Germany]) e clodronato (0.5 mL/5 mg [Clasteon®, Abiogen Pharma, Pisa, Italy]) in ciascun ginoc-

chio. I pazienti sono stati inoltre sottoposti a prelievo ematico per la valutazione della VES e PCR, immediatamente prima dell'infiltrazione e a 6 mesi di follow-up. A 3 e 6 mesi, l'acido ialuronico da solo e in combinazione con clodronato o diclofenac sodico ha determinato un miglioramento significativo della VAS del dolore. A 6 mesi, la terapia con acido ialuronico più clodronato si è dimostrata la più efficace in termini di percentuale di miglioramento della VAS del dolore. Un miglioramento significativo di VES e PCR è stato osservato a 6 mesi in ogni gruppo di trattamento. Non è stata osservata alcuna differenza significativa quando la variazione percentuale dal basale, relativa a questi parametri, è stata confrontata tra i vari gruppi. Non c'è stato alcun dropout, come non sono stati osservati eventi avversi gravi, in nessun gruppo. Dai risultati emergenti, l'HA cross-linkato può essere utilizzato in combinazione con altri farmaci, come FANS o bifosfonati senza complicazioni, probabilmente agendo come un sistema a lento rilascio dei farmaci. Una limitazione del presente studio è il fatto che non abbiamo preso in considerazione misure di outcome funzionali, come il Western Ontario e McMaster Universities Index osteoarthritis. Ulteriori studi con un follow-up più lungo ed effettuati su grandi coorti di pazienti saranno necessari per determinare l'effetto di una terapia basata sulla somministrazione di acido ialuronico combinato a diclofenac sodico o clodronato.

Adv Biomed Res. 2013;2:9.

Preemptive analgesia with intra-articular pethidine reduces pain after arthroscopic knee surgery.

Hashemi SJ, Soltani H, Heidari SM, Rezakohanfekr M.

Il controllo del dolore postoperatorio è un target importante nelle procedure chirurgiche a carico degli arti inferiori. Diversi studi hanno valutato l'efficacia della somministrazione intra-articolare (IA) di petidina, farmaco analgesico oppioide con proprietà anestetiche locali, sulla riduzione del dolore post-operatorio in chirurgia artroscopica del ginocchio (AKS). Questo studio ha confrontato l'effetto analgesico post-operatorio dell'infiltrazione IA pre- e post-chirurgica di petidina in corso di AKS. Settantacinque pazienti della Società Americana di Anestesia (ASA) sottoposti ad AKS con l'anestesia generale sono stati arruolati in questo studio in doppio cieco. I pazienti sono stati randomizzati in tre gruppi uguali in cui sono stati somministrati 50 mg di petidina IA prima dell'incisione chirurgica e soluzione salina dopo la sutura (gruppo SP), soluzione salina prima dell'incisione chirurgica e petidina dopo la sutura (gruppo PS), e solo soluzione salina (gruppo SS). In ogni paziente sottoposto ad intervento chirurgico, è stato valutato il dolore a riposo (VAS) e il movimento articolare a 1, 2, 6, 12, e 24 ore dall'operazione. I dati sono stati analizzati mediante analisi della varianza (ANOVA), t-paired e test del chi-quadro. La VAS del dolore postoperatorio a riposo ed il movimento articolare nel gruppo PS sono risultati significativamente più bassi di quelli osservati negli altri gruppi. Il tempo (media $\pm$ DS) intercorso dal termine dell'operazione fino alla richiesta di morfina da parte del paziente, il consumo totale di morfina (media $\pm$ DS) nelle successive 24 h all'intervento e il numero di pazienti che hanno richiesto analgesici nei gruppi PS, SP, SS sono stati: 5.2 ± 1.3 , 3.3 ± 1.5 e 2 ± 1.3 h ($p < 0.05$), 4.4 ± 2.4 , 8.7 ± 2 e 11.6 ± 4.4 mg ($p < 0.05$), 11, 18, e 21 persone ($p < 0.05$), rispettivamente. Il presente studio ha dimostrato che la somministrazione intra-articolare di petidina 50 mg prima di una artroscopia di ginocchio è efficace nel controllo del dolore post-operatorio a riposo.

Arthroscopy. 2013;29(4):684-94.

Articular cartilage regeneration with autologous peripheral blood stem cells versus hyaluronic acid: a randomized controlled trial.

Saw KY, Anz A, Siew-Yoke Jee C, Merican S, Ching-Soong Ng R, Roohi SA, Ragavanaidu K.

Lo scopo dello studio è stato quello di mettere a confronto le alterazioni istologiche e quelle evidenziabili mediante Risonanza Magnetica (MRI), in termini di rigenerazione della cartilagine articolare, in pazienti con lesioni condrali trattati con perforazione subcondrale artroscopica e infiltrazione intra-articolare post-operatoria di acido ialuronico (HA) da solo e in associazione a cellule staminali del sangue periferico (PBSC). 50 pazienti di età compresa tra 18 e 50 anni, con lesione di grado 3 e 4 dell'articolazione del ginocchio secondo l'International Cartilage Repair Society (ICRS), sono stati sottoposti a perforazione subcondrale effettuata in artroscopia; 25 pazienti sono stati randomizzati nel gruppo di controllo (HA) mentre 25 nel gruppo di trattamento combinato (PBSC+HA). Entrambi i gruppi sono stati sottoposti a 5 infiltrazioni settimanali, dalla settimana successiva all'intervento. 3 infiltrazioni addizionali, con cadenza settimanale, sono state effettuate in entrambi i gruppi a 6 mesi dall'intervento chirurgico. Lo score soggettivo IKDC e le scansioni di MRI sono state valutate prima e dopo l'intervento chirurgico. Gli autori hanno poi effettuato una seconda artroscopia con biopsia a 18 mesi, in 16 pazienti di ogni gruppo. I campioni biotici sono stati classificati usando le 14

componenti dell'International Cartilage Repair Society Visual Assessment Scale II (ICRS II) ottenendo in questo modo uno score totale. Le scansioni di MRI a 18 mesi sono state valutate utilizzando un sistema di scoring morfologico. La media dello score istologico totale ICRS II è stata 957 e 1,066 nel gruppo di controllo e di trattamento, rispettivamente ($p = 0.022$). La media dello score morfologico ottenuto dall'esame di MRI è stata 8.5 e 9.9 nel gruppo di controllo e di trattamento, rispettivamente ($p = 0.013$). La media a 24 mesi dell'IKDC score è stata per il gruppo di controllo e di trattamento 71.1 e 74.8, rispettivamente ($p = 0.844$). Un solo paziente è uscito dallo studio; nessun evento avverso serio è stato osservato in entrambi i gruppi. In conclusione, dopo una perforazione subcondrale artroscopica su una lesione cartilaginea di grado 3 e 4, la valutazione istologica e morfologica mediante MRI, ha dimostrato che l'infiltrazione intra-articolare post-operatoria di PBSC autologhe in combinazione con HA è risultata in grado di migliorare la qualità della riparazione cartilaginea se confrontata con la sola infiltrazione di HA.

Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2013 Feb 16. [Epub ahead of print]

Intra-articular hylastan versus steroid for knee osteoarthritis.

Housman L, Arden N, Schnitzer TJ, Birbara C, Conrozier T, Skrepnik N, Wei N, Bockow B, Waddell D, Tahir H, Hammond A, Goupille P, Sanson BJ, Elkins C, Bailleul F.

Studio in cui è stata studiata l'efficacia e la sicurezza di una e due infiltrazioni intra-articolari di hylastan, messe a confronto con una singola infiltrazione di cortisone, nel controllo del dolore in corso di gonartrosi. Hylastan è un derivato dello ialuronato, ad alto peso molecolare, originato dalla fermentazione batterica, sviluppato con lo scopo di aumentarne il tempo di permanenza all'interno dell'articolazione, rispetto agli altri prodotti utilizzati nella viscosupplementazione. Studio randomizzato, multicentrico, parallel group, con un follow-up di 6 mesi in cui sono stati arruolati pazienti di età ≥ 40 anni affetti da gonartrosi secondo i criteri ACR e che presentavano dolore nonostante la terapia conservativa fino ad allora effettuata. I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 in tre gruppi: 2x4 mL hylastan ($n = 129$; artrocentesi seguita dall'infiltrazione di hylastan al giorno 0, trattamento ripetuto a 2 settimane); 1x4 mL hylastan ($n = 130$; artrocentesi seguita dall'infiltrazione di hylastan al giorno 0, sola artrocentesi a 2 settimane); steroide ($n = 132$; artrocentesi seguita da infiltrazione di metilprednisolone acetato 40 mg al giorno 0, sola artrocentesi a 2 settimane). L'outcome primario è stato la variazione del WOMAC A pain score dal basale alla settimana 26. Gli outcome secondari sono stati l'OMERACT-OARSI e il WOMAC A responder rates, patient/clinical observer global assessments e il WOMAC A1 walking pain. Una riduzione statisticamente significativa del dolore è stata osservata in tutti e tre i gruppi, con una variazione media (95% CI) del WOMAC A simile: 2x4 mL hylastan -0.9 (-1.0, -0.7); 1x4 mL hylastan -0.8 (-0.9, -0.7); steroide -0.9 (-1.0, -0.8); la differenza rispetto al basale è stata significativa in tutti i gruppi ($P < 0.0001$). Le variazioni osservate in tutti gli outcome secondari (OMERACT-OARSI e WOMAC A responder rates, patient/clinical observer global assessments, WOMAC A1 walking pain) sono risultate simili in tutti i gruppi. Anche gli eventi avversi sono risultati sovrapponibili tra i vari gruppi. Sia l'infiltrazione singola che ripetuta di hylastan sono risultate efficaci nel controllo del dolore con un profilo di sicurezza accettabile. L'infiltrazione di hylastan non ha mostrato una superiorità rispetto al corticosteroide. Saranno necessari ulteriori studi che confrontino l'efficacia e la sicurezza di hylastan con altri prodotti utilizzati per la viscosupplementazione.

Clin Orthop Relat Res. 2013;471(2):613-20.

Adding triamcinolone improves viscosupplementation: a randomized clinical trial.

de Campos GC, Rezende MU, Pailo AF, Frucchi R, Camargo OP.

Infiltrazioni intra-articolari, soprattutto utilizzando corticosteroidi di lunga durata, sono da molto tempo utilizzate nel trattamento del dolore in corso di artrosi del ginocchio. La viscosupplementazione è un approccio relativamente nuovo che si avvale dell'iniezione di diversi agenti. Quando si mette a confronto la viscosupplementazione con infiltrazioni intra-articolari di corticosteroidi dal basale a 4 settimane, lo steroide mostra una maggiore efficacia sul dolore. Dalla 4 settimana entrambi i prodotti mostrano una efficacia simile, ma leggermente a favore della viscosupplementazione. Sulla base di queste evidenze, gli autori si sono quindi posti tre domande: (1) potrebbe l'aggiunta del triamcinolone alla viscosupplementazione migliorare il dolore nella prima settimana e la funzionalità articolare rispetto alla sola viscosupplementazione? (2) diminuire gli eventi avversi della sola viscosupplementazione? (3) modificare la funzionalità e il dolore a 6 mesi? Sono stati quindi arruolati prospetticamente 104 pazienti affetti da gonartrosi e randomizzati a ricevere una singola infiltrazione intra-articolare di hylan GF-20 (6 mL) (Gruppo viscosupplementazione [VS]), o di hylan GF-20 (6

mL) e 1 mL (20 mg) di triamcinolone esacetone (Gruppo VS+T). VAS, WOMAC™, e Lequesne questionnaires sono stati valutati al basale e a 1, 4, 12, e 24 settimane. Ad 1 settimana WOMAC e VAS scores sono risultati minori nel Gruppo VS+T, rispetto al Gruppo VS. Non sono state osservate differenze in termini di eventi avversi. A 4, 12, e 24 settimane non sono state osservate differenze significative tra i gruppi. L'aggiunta di triamcinolone esacetone migliora i sintomi e la funzionalità solo nella prima settimana, mentre non ci sono differenze nelle settimane successive. Non sembra inoltre modificare la probabilità di eventi avversi.

Pediatr Exerc Sci. 2013;25(2):221-37.

A feasibility study of the effect of intra-articular corticosteroid injection on isokinetic muscle strength in children with juvenile idiopathic arthritis.

McKay D, Ostring G, Broderick C, Chaitow J, Singh-Grewal D.

Questo studio ha valutato l'entità delle variazioni in termini di forza muscolare isocinetica in bambini affetti da artrite idiopatica giovanile (JIA), prima e dopo il trattamento con infiltrazione intra-articolare di corticosteroidi. La Dinamometria Isocinetica è stata utilizzata per misurare l'estensione del ginocchio e il picco di flessione in 12 bambini prima e dopo il trattamento infiltrativo. Prima del trattamento la forza in estensione e in flessione a carico dell'arto inferiore interessato è risultata ridotta (-0,56 Nm/kg, $p = 0,004$ e -0,24 Nm/kg, $p = 0,02$, rispettivamente). A 2 e 12 settimane dalla procedura infiltrativa, è stato osservato un aumento della forza dei muscoli estensori del ginocchio ($p = 0,01$ e $p = 0,03$, rispettivamente). A 6 settimane sono stati osservati dei miglioramenti ma non hanno raggiunto la significatività statistica ($p = 0,17$). A 12 settimane non sono stati osservati miglioramenti nella forza dei muscoli flessori ($p = 0,03$). Nonostante i significativi miglioramenti nella forza degli estensori, il deficit di forza degli estensori era ancora evidente a 12 settimane ($p = 0,01$). La forza dei muscoli estensori e flessori del ginocchio è ridotta nei bambini affetti da JIA e artrite attiva, e migliora a seguito di infiltrazioni intra-articolari di corticosteroidi. Nonostante miglioramenti significativi in termini di forza dei muscoli estensori e flessori del ginocchio siano stati osservati in seguito alla procedura infiltrativa, il deficit di forza a carico degli estensori era ancora evidente a tre mesi. La Dinamometria Isocinetica è risultata sicura e ben tollerata dai bambini arruolati nel presente studio. Saranno necessari ulteriori studi, su una popolazione più ampia, per determinare il ruolo della terapia infiltrativa intra-articolare di corticosteroidi sulla forza dei muscoli estensori e flessori del ginocchio in giovani pazienti affetti da JIA.

J Med Assoc Thai. 2013;96(5):580-8.

Combination of intra-articular autologous activated peripheral blood stem cells with growth factor addition/preservation and hyaluronic acid in conjunction with arthroscopic microdrilling mesenchymal cell stimulation Improves quality of life and regenerates articular cartilage in early osteoarthritic knee disease.

Turajane T, Chaweewannakorn U, Larbpaiboonpong V, Aojanepong J, Thitiset T, Honsawek S, Fongsarun J, Papadopoulos KI.

Difetti della cartilagine articolare, vengono determinati da un trauma o da malattie degenerative come l'artrosi, causando in tal modo una significativa disabilità a lungo termine. Il fallimento del trattamento conservativo nelle patologie della cartilagine è una condizione nota. Recenti studi effettuati sia su modelli animali che umani, hanno mostrato la rigenerazione della cartilagine articolare in seguito ad una terapia di combinazione comprendente la perforazione cartilaginea chirurgica seguita dall'infiltrazione intra-articolare di cellule staminali adulte e acido ialuronico. In questo case series gli autori hanno valutato la combinazione di ripetute infiltrazioni intra-articolari (IA) di cellule staminali autologhe del sangue periferico attivate (AAPBSC) addizionate con fattore di crescita (GFAP) e acido ialuronico (HA) e la perforazione cartilaginea in artroscopia con stimolazione delle cellule mesenchimali (MCS), nell'artrosi di ginocchio early che ha fallito il trattamento conservativo. Quattro donne e un uomo (età media 56 anni, range 52-59 aa) sono stati arruolati dopo il fallimento della terapia conservativa. La MCS artroscopica è stata eseguita una volta in tutti i pazienti con successiva iniezione di AAPBSC con GFAP e HA intra-operatoria, ripetuta a 7 e 14 giorni. I pazienti sono stati valutati utilizzando il WOMAC e KOO score al basale, 1 e 6 mesi. Biopsie ossee sono state effettuate per investigare l'adesione cellulare, la proliferazione e la differenziazione mediante microscopia elettronica e colorazione istologica. Tutti i pazienti sono migliorati in modo significativo in termini di WOMAC e KOO score a 1 e 6 mesi rispetto al basale. Non sono stati osservati eventi avversi durante la raccolta delle cellule staminali autologhe (APBSC), la procedura artroscopica e/o infiltrativa. La microscopia elettronica ha rivelato l'adesione e la proliferazione cellulare, mentre l'analisi istologica ha dimostrato che lo strato cellulare sullo scaffold conteneva un aumento di proteoglicani e glicosaminogli-

cani, indici di presenza della cartilagine ialina. La combinazione di infiltrazioni intra-articolari (IA) di cellule staminali del sangue periferico autologhe attivate (AAPBSC) con il fattore di crescita GFAP e l'acido ialuronico associate alla microfrattura artroscopica con stimolazione delle cellule mesenchimali (MCS) ha determinato un miglioramento della qualità della vita valutato mediante il WOMAC e KOO score, riuscendo a determinare la rigenerazione della cartilagine articolare, in corso di artrosi in fase early non responsiva al trattamento conservativo. Ulteriori studi controllati effettuati su un campione più ampio saranno necessari per confermare tali risultati.

Arch Phys Med Rehabil. 2013;94(8):1482-9.

Comparison of Intra-articular Hyaluronic Acid Injections With Transcutaneous Electric Nerve Stimulation for the Management of Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial.

Chen WL, Hsu WC, Lin YJ, Hsieh LF.

Studio prospettico, controllato randomizzato, in cui è stata messa a confronto l'efficacia di infiltrazioni intra-articolari di acido ialuronico (HA; Artz) con la terapia fisica (TENS) nel trattamento di pazienti affetti da gonartrosi. 50 pazienti con artrosi del ginocchio (età compresa tra 51 e 80 anni) sono stati randomizzati in due gruppi: gruppo HA (n = 27) e gruppo TENS (n = 23). Il gruppo HA ha ricevuto un'infiltrazione intra-articolare di HA nel ginocchio interessato una volta alla settimana per 5 settimane consecutive, mentre il gruppo TENS, una seduta di 20 minuti di TENS 3 volte alla settimana per 4 settimane consecutive. Gli outcome primari sono stati la VAS del dolore e l'indice Lequesne; quelli secondari il range di movimento del ginocchio, walking time, soglia del dolore, valutazione globale del paziente e la disabilità nelle attività della vita quotidiana. Tutti i soggetti sono stati valutati al basale e dopo 2 settimane, 2 e 3 mesi dai trattamenti. A 2 settimane, il gruppo TENS ha mostrato un miglioramento significativamente maggiore in termini di VAS rispetto al gruppo HA (4.17 ± 1.98 vs 5.31 ± 1.78 , rispettivamente; $p = 0.03$). Inoltre, il gruppo TENS è risultato superiore anche in termini di miglioramento dell'indice Lequesne rispetto al gruppo HA a 2 settimane (7.78 ± 2.08 vs 9.85 ± 3.54 , rispettivamente, $p = 0.01$) e a 3 mesi di follow-up (7.07 ± 2.85 vs 9.24 ± 4.04 , rispettivamente; $p = 0.03$). Dai risultati emersi, la terapia fisica con TENS è sembrata essere più efficace dell'infiltrazione intra-articolare di HA nella riduzione della VAS del dolore a 2 settimane e nel miglioramento dell'indice di Lequesne a 2 settimane a 3 mesi di follow-up, nei pazienti affetti da gonartrosi.

Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2013;121(2):75-9.

Comparison between NSAID and intra-articular corticosteroid injection in frozen shoulder of diabetic patients; a randomized clinical trial.

Dehghan A, Pishgooei N, Salami MA, Zarch SM, Nafisi-Moghadam R, Rahimpour S, Soleimani H, Owlia MB.

La spalla congelata o capsulite adesiva è una patologia muscoloscheletrica relativamente comune in cui si assiste ad un coinvolgimento dei tessuti molli della articolazione gleno-omeroale e che si presenta con dolore e limitazione nei movimenti attivi e passivi della spalla. L'incidenza di tale patologia tra i pazienti diabetici è di circa il 10-20%, la rigidità in questi pazienti è più severa e dovrebbe essere gestita tempestivamente. Le infiltrazioni locali di glucocorticoidi, i FANS e la fisioterapia sono in grado di alleviare i sintomi correlati. Lo scopo di questo studio è stato quello di confrontare l'efficacia dell'infiltrazione gleno-omeroale di glucocorticoidi con l'utilizzo dei FANS nella gestione del dolore in corso di capsulite adesiva in pazienti diabetici. Lo studio clinico randomizzato è stato condotto da Febbraio 2009 ad Agosto 2010 su pazienti diabetici con spalla congelata afferenti agli ambulatori di reumatologia ed endocrinologia di Yazd, Iran. I criteri diagnostici di capsulite sono stati il dolore a carico della spalla e la riduzione della gamma di movimento in tutte le direzioni. I pazienti sono stati divisi in 2 gruppi: i pazienti del primo gruppo hanno ricevuto una terapia orale con FANS mentre quelli del secondo gruppo sono stati sottoposti a infiltrazione intra-articolare di corticosteroidi. Dopo 1 settimana, sono stati prescritti esercizi da effettuare a casa ai pazienti di entrambi i gruppi. La valutazione dei pazienti dopo la prima visita è stata fatta a 2, 6, 12 e 24 settimane. Tutti i dati registrati sono stati analizzati mediante il software SPSS-15. Tutti i pazienti (totale = 57, 19 maschi (33,3%) e 38 femmine (66,7%) sono stati inclusi nell'analisi. Non vi erano differenze significative tra sesso ($p = 0,4$) ed età ($p = 0,19$) dei pazienti. Non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra i 2 gruppi dopo 24 settimane in termini di range di movimento in flessione ($p = 0,51$), abduzione ($p = 0,76$), extra-rotazione ($p = 0,12$), intra-rotazione ($p = 0,91$) e di VAS del dolore ($p = 0,91$). Sulla base di questo, sia l'infiltrazione intra-articolare di corticosteroidi che la terapia orale con FANS si sono rivelati efficaci nel trattamento della capsulite adesiva nei pazienti diabetici, senza differenze significative tra le due modalità di trattamento.

J Am Podiatr Med Assoc. 2013;103(3):204-7.

Do the presence of pathologic changes and the level of operator experience alter the rate of intra-articular injection of the first metatarsophalangeal joint? A cadaver study.

Heidari N, Kraus T, Fischerauer S, Tesch N, Weinberg A.

L'infiltrazione e l'aspirazione della prima articolazione metatarso-falangea è un intervento ormai comune nella pratica clinica. L'accuratezza della procedura è un requisito indispensabile per il raggiungimento di risultati desiderabili e la prevenzione delle complicanze. Gli autori hanno valutato, in questo studio su cadavere, l'accuratezza delle infiltrazioni intra-articolari MTF e l'influenza del grado di esperienza dell'operatore. Un totale di 106 articolazioni metatarso-falangee sono state infiltrate con una soluzione di blu di metilene e successivamente sezionate per distinguere le infiltrazioni intra-articolari da quelle peri-articolari. Per valutare l'influenza del grado di esperienza dell'operatore, 38 iniezioni sono state eseguite da uno studente, 38 da un tirocinante, e 30 da un chirurgo esperto. Nella seconda parte dello studio, è stata inoltre valutata la possibile relazione tra le alterazioni patologiche dell'articolazione metatarso-falangea e l'accuratezza dell'infiltrazione intra-articolare. Il tasso globale di iniezioni peri-articolari è risultato basso (9,4%, 10 su 106 articolazioni). Lo studente ha effettuato infiltrazioni accurate nell'86,8% delle articolazioni (33 su 38), il tirocinante nel 92,1% (35 su 38), e lo specialista nel 93,3% (28 su 30). Il numero di iniezioni extra-articolari è risultato significativamente aumentato in presenza di deformità (alluce valgo) e artrite della prima articolazione metatarso-falangea. La presenza di alterazioni patologiche a carico dell'articolazione sembra ridurre il tasso di successo dell'infiltrazione intra-articolare. Tuttavia, i risultati emersi mostrano come la frequenza delle infiltrazioni intra-articolari di successo possa essere migliorata attraverso l'esperienza dell'operatore.

J Orthop Res. 2013;31(6):901-7.

Early decrease of serum biomarkers of type II collagen degradation (Coll2-1) and joint inflammation (Coll2-1 NO₂) by hyaluronic acid intra-articular injections in patients with knee osteoarthritis: a research study part of the Biovisco study.

Henrotin Y, Chevalier X, Deberg M, Balblanc JC, Richette P, Mulleman D, Maillet B, Rannou F, Piroth C, Mathieu P, Conrozier T; Osteoarthritis Group of French Society of Rheumatology.

L'obiettivo dello studio è stato valutare la variazione dei livelli sierici di biomarkers specifici dell'artrosi (OA), coll2-1 e coll2-1 NO₂ nei pazienti affetti da gonartrosi dopo viscosupplementazione (VS). Cinquantuno pazienti con gonartrosi unilaterale sintomatica sono stati reclutati in questo studio prospettico in aperto. Hanno ricevuto tre infiltrazioni intra-articolari di 2 ml di acido ialuronico (Hylan GF-20) e sono stati seguiti per 3 mesi. Il walking pain è stato valutato ed i campioni ematici prelevati ad ogni visita di follow-up. Le variazioni nel tempo di ciascun parametro e fattore predittivo della risposta sono state studiate. Quarantacinque pazienti sono stati studiati. Le concentrazioni sieriche di coll2-1 e coll2-1 NO₂ al basale sono risultate significativamente più alte nei pazienti con gonartrosi di grado III/IV secondo Kellgren-Lawrence rispetto a quelli con grado I/II e diminuite sistematicamente nel tempo dopo la VS, maggiormente nei pazienti con grado III/IV. La concentrazione sierica di coll2-1 era significativamente più bassa al basale nei responder rispetto a quella dei non-responder. Questo studio suggerisce un rapido rallentamento della degradazione del collagene di tipo II e dell'infiammazione articolare dopo VS con Hylan GF-20 e fornisce informazioni aggiuntive per la validazione di biomarkers accurati per l'OA. Il livello sierico di coll2-1 sembra inoltre essere un fattore predittivo di risposta al trattamento.

J Oral Maxillofac Surg. 2013;71(5):846-53.

Effect of simvastatin injections on temporomandibular joint inflammation in growing rats.

George MD, Owen CM, Reinhardt AL, Giannini PJ, Marx DB, Reinhardt RA.

L'artrite giovanile idiopatica spesso colpisce l'articolazione temporo-mandibolare (ATM), con conseguenti deformità facciali, e le iniezioni intra-articolari di steroidi utilizzate nel trattamento potrebbero inibire la crescita delle ossa nel condilo in via di sviluppo. Lo scopo di questo studio pilota era quello di valutare le proprietà anti-infiammatorie della simvastatina (SIM), farmaco anabolizzante per l'osso, rispetto al comune steroido triamcinolone esacetone (TH) a livello dell'ATM in un modello animale su ratti in crescita. L'infiammazione articolare è stata indotta mediante iniezione di CFA (adiuvante completo di Freund) nell'ATM di 32 giovani ratti (4 settimane di età). Contemporaneamente i ratti venivano trattati con 1) etanolo, 2) 0,1 mg di SIM, 3) 0,5 mg di SIM, o 4) 0,15 mg di TH. Sei ratti non sono stati trattati. Gli animali sono stati sacrificati 28 giorni dopo, e le ATM sono stati decalcificate e colorate con ematossilina-eosina. L'esame istopatologico dell'ATM ha mostrato che l'iniezione di CFA ed etanolo ha determinato un maggiore spessore dello strato arti-

colare sulla testa del condilo e l'infiammazione della zona retrodiscale (CFA ed etanolo). Sebbene sia TH e SIM hanno ridotto lo spessore dello strato articolare, 0,5 mg di SIM è stato il dosaggio più efficace nel ridurre l'infiammazione. L'infiltrazione intra-articolare di simvastatina ha mostrato proprietà anti-infiammatorie in questo modello animale di artrite dell'ATM, spingendo l'attenzione sulla necessità di ulteriori studi a carico di questa molecola, proprio in virtù delle sue proprietà anabolizzanti.

Muscle Nerve. 2013;48(1):122-6.

Effectiveness of second corticosteroid injections for carpal tunnel syndrome.

Ashworth NL, Bland JD.

Una singola iniezione locale di corticosteroidi è un efficace trattamento per la sindrome del tunnel carpale. Nessuno studio ha specificamente esaminato l'efficacia di una seconda iniezione sulla ricaduta dopo la prima iniezione. È stata identificata una coorte di pazienti che avevano ricevuto un'iniezione di corticosteroidi iniziale a carico di un polso e poi, in un secondo momento, una seconda iniezione a livello dello stesso polso. È stata confrontata la variazione del Boston Symptom Severity Scale (SSS) e Functional Status Scale (FSS) tra la prima e la seconda iniezione. In 229 pazienti che hanno ricevuto 2 iniezioni il miglioramento medio sulla SSS era 1,2 (DS = 0,8) per la prima iniezione e 1,3 (DS = 0,9) per la seconda (differenza non statisticamente significativa). Il miglioramento del FSS dopo la prima iniezione era 0,4 (DS = 0,8) e 0,7 (DS = 0,8) dopo la seconda, con una differenza statisticamente significativa ($p < 0,001$).

Dai risultati emersi, la seconda iniezione di corticosteroidi sembra essere efficace tanto quanto la prima.

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

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

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

L'artrosi del ginocchio è una delle principali cause di disabilità nella popolazione anziana. Molte terapie vengono utilizzate nella terapia dell'artrosi, di tipo non-farmacologico, farmacologico, integratori orali o trattamenti topici, ma un trattamento realmente efficace non è ancora disponibile. La viscosupplementazione rappresenta un'opzione terapeutica valida per ridurre il dolore associato alla gonartrosi migliorando la funzionalità delle articolazioni colpite. Sono molti i report presenti in letteratura sul profilo di efficacia e sicurezza dell'acido ialuronico in corso di artrosi del ginocchio, ma l'efficacia dell'acido ialuronico intra-articolare rimane controversa, infatti mentre diversi studi clinici hanno sostenuto un effetto modificante la malattia per l'acido ialuronico, le successive meta-analisi hanno gettato dubbi su questo argomento. Il trattamento intra-articolare ideale per l'artrosi non dovrebbe solo fornire una protezione meccanica della superficie della cartilagine, ma anche ripristinare l'omeostasi dei condrociti ripristinando il micro-ambiente articolare fisiologico e fornendo nutrienti. In questa prospettiva è stato sviluppato un prodotto medico innovativo costituito da polinucleotidi (Condrotide). Lo scopo di questo studio è quello di verificare l'efficacia a 2 mesi nel sollievo dal dolore e nel miglioramento della funzionalità articolare di infiltrazioni intra-articolari di Condrotide nei pazienti con artrosi di ginocchio con condropatia di grado III o IV. Novantacinque soggetti (33 uomini, 62 donne), di età compresa tra 53 e 80 anni, sono stati inclusi nello studio tra maggio 2011 e luglio 2012. Tutti i soggetti hanno ricevuto infiltrazioni intra-articolari di Condrotide e sono stati valutati mediante il Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), la scala NRS per la valutazione del dolore, la misura del range di movimento (ROM). In tutti i soggetti un miglioramento significativo è stato osservato nel KOOS score dopo 60 giorni. La media globale del dolore è diminuita in entrambi i gruppi, come anche è stato osservato un miglioramento nel range di movimento. Questi risultati dimostrano che la somministrazione intra-articolare di nucleotidi in soggetti con severa artrosi di ginocchio e condropatia può essere raccomandato poiché è in grado di migliorare nel breve e medio termine i sintomi e la funzionalità articolare con un conseguente miglioramento della qualità di vita.

Arthroscopy. 2013;29(4):748-55.

Mesenchymal stem cell injections improve symptoms of knee osteoarthritis.

Koh YG, Jo SB, Kwon OR, Suh DS, Lee SW, Park SH, Choi YJ.

Lo scopo di questo studio era quello di valutare i risultati clinici e di imaging in pazienti che hanno ricevuto infiltrazioni intra-articolari di cellule staminali mesenchimali autologhe per il trattamento dell'artrosi di ginocchio. Il gruppo di studio comprendeva 18 pazienti (6 uomini e 12 donne), di età media di 54,6 anni (range: 41-69 anni). In ogni paziente il tessuto adiposo sinoviale è stato raccolto dal lato interno del fat pad in-

frapatellare dopo che il paziente è stato sottoposto a debridement artroscopico. Dopo aver isolato le cellule staminali, una media di $1,18 \times 10^{(6)}$ cellule staminali (range $0,3 \times 10^{(6)}$ - $2,7 \times 10^{(6)}$) sono state preparate con circa 3,0 mL di plasma ricco di piastrine (media di $1,28 \times 10^{(6)}$ piastrine per microlitro) e iniettate a livello del ginocchio selezionato dei pazienti. La valutazione clinica è stata effettuata mediante il Western Ontario e McMaster Universities Osteoarthritis Index, il Lysholm score, e la scala analogica visiva (VAS) per il dolore. Gli autori hanno inoltre confrontato i dati ottenuti dalla risonanza magnetica (MRI) sia in fase pre-operatoria che nel follow-up. Il WOMAC Index è diminuito significativamente ($p < 0.001$) passando da un punteggio pre-operatorio di 49,9 a 30,3 alla visita finale di follow-up (periodo medio di follow-up, 24,3 mesi, range 24-26 mesi). Anche il Lysholm score è migliorato significativamente ($p < 0.001$) durante l'ultima visita di follow-up, passando da un valore pre-operatorio medio di 40,1 punti a 73,4 punti alla fine dello studio. Allo stesso modo, i cambiamenti nella VAS del dolore sono stati significativi ($p = 0.005$), passando da un valore pre-operatorio di 4,8 a 2,0 durante l'ultima visita di follow-up. Durante l'ultima visita di follow-up, lo score MRI è migliorato significativamente passando da 60,0 a 48,3 punti ($p < 0.001$). Particolarmente notevole è stato il cambiamento dello score cartilagineo RMI, che è passato da 28,3 a 21,7 punti ($p < 0.001$). Un'ulteriore analisi ha mostrato che i miglioramenti ottenuti nelle valutazioni cliniche e di imaging (RMI) sono risultati correlati al numero di cellule staminali iniettate. I risultati di questo studio sono incoraggianti e dimostrano che l'iniezione intra-articolare di cellule staminali mesenchimali derivate dal fat pad infrapatellare è efficace nel ridurre il dolore e migliorare la funzionalità del ginocchio in pazienti affetti da gonartrosi.

Am J Sports Med. 2013;41(5):1133-9.

Optimal dose of intra-articular corticosteroids for adhesive capsulitis: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial.
Yoon SH, Lee HY, Lee HJ, Kwack KS.

L'infiltrazione intra-articolare di corticosteroidi è una terapia comunemente usata per la capsulite adesiva, ma solo pochi studi confrontano l'efficacia di diverse dosi di corticosteroidi. In questo studio controllato randomizzato, si è voluto determinare se le infiltrazioni intra-articolari con corticosteroidi ad alto dosaggio siano in grado di migliorare il dolore e la funzionalità in pazienti con capsulite adesiva, rispetto a quelle con corticosteroidi a basso dosaggio o a placebo. 53 pazienti affetti da capsulite adesiva primaria in fase acuta sono stati randomizzati a ricevere infiltrazioni intra-articolari ecoguidate con 40 mg di triamcinolone acetonide (gruppo ad alto dosaggio, $n = 20$), 20 mg di triamcinolone acetonide (a basso dosaggio gruppo, $n = 20$), o placebo ($n = 13$). Dopo una singola infiltrazione, tutti i partecipanti sono stati istruiti per svolgere un programma di esercizi a domicilio. Le misure di outcome comprendevano lo Shoulder Pain and Disability Index (SPADI), VAS del dolore, range di movimento passivo in flessione, abduzione, estensione, intra ed extra-rotazione, prima del trattamento e ad 1, 3, 6, e 12 settimane dal trattamento. Le caratteristiche demografiche e cliniche al basale tra i 3 gruppi erano sovrapponibili. Misure ripetute di analisi della varianza e test post hoc hanno mostrato un miglioramento nei punteggi SPADI, VAS e nel range di movimento in flessione, abduzione e in rotazione interna soprattutto per i gruppi a basso ed alto dosaggio di corticosteroidi, rispetto al placebo. Eppure, nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata tra i due gruppi con diverso dosaggio di corticosteroidi. Questo studio dimostra che non vi sono differenze significative tra i diversi dosaggi di corticosteroidi, indicando quindi l'uso preferenziale di un basso dosaggio anche nella fase acuta della patologia.

Stem Cells Dev. 2013;22(14):2071-82.

Osteoarthritis prevention through meniscal regeneration induced by intra-articular injection of meniscus stem cells.
Shen W, Chen J, Zhu T, Yin Z, Chen X, Chen L, Fang Z, Heng BC, Ji J, Chen W, Ouyang HW.

La lesione meniscale è una patologia frequente nella pratica clinica. La terapia chirurgica attuale che consiste nella meniscectomia parziale o completa allevia il dolore nel breve termine, ma spesso determina l'insorgenza dell'artrosi (OA) nel lungo termine. Questo studio si propone di identificare e caratterizzare una nuova popolazione di cellule staminali di derivazione meniscale (mESCs) e sviluppare una nuova strategia di protezione della cartilagine articolare mediante infiltrazione intra-articolare di tali cellule. La "staminalità" e le proprietà immunitarie delle mESCs è stata studiata in vitro, mentre l'efficacia della loro infiltrazione intra-articolare nella rigenerazione del menisco e prevenzione dell'OA è stata studiata in vivo a 4, 8 e 12 settimane dopo l'intervento chirurgico. Le mESCs hanno mostrato le caratteristiche tipiche delle cellule staminali come la bassa immunogenicità e una attività immunosoppressiva. In un modello animale su coniglio, il trapianto di mESCs allogeniche dopo lesione meniscale non ha provocato il rigetto immunologico, ma ha stimolato la formazione di nuovo tessuto con una matrice extracellulare più matura. In un modello OA sperimentale su coniglio, il

trapianto di mESCs ha determinato la protezione della superficie articolare cartilaginea e mantenuto lo spazio articolare a 12 settimane dopo l'intervento chirurgico, mentre estese irregolarità della superficie articolare e spazi articolari ridotti sono stati osservati nel gruppo di controllo. Questo studio pone le basi per l'utilizzo di una nuova strategia terapeutica per la protezione della cartilagine articolare e la rigenerazione del menisco, attraverso l'infiltrazione intra-articolare di mESCs, in pazienti sottoposti a meniscectomia.

J Hand Surg Am. 2013;38(4):733-9.

Proximal interphalangeal joint injection through a volar approach: anatomic feasibility and cadaveric assessment of success.

McClelland WB Jr, McClinton MA.

L'articolazione interfalangea prossimale (PIP), è una articolazione non particolarmente facile da trattare mediante infiltrazione intra-articolare. La letteratura ha confermato un tasso di fallimento relativamente elevato per le infiltrazioni eseguite con approccio dorsale tradizionale e una migliore risposta clinica nelle procedure accurate. In questo articolo viene descritta una tecnica per l'infiltrazione intra-articolare dell'articolazione PIP attraverso un approccio volare, valutando la sua affidabilità tramite dissezione su cadavere, e determinando la sua riproducibilità confrontando le percentuali di successo con l'approccio dorsale sempre in un modello su cadavere. Gli autori hanno sezionato 10 PIP di cadavere per documentare i punti di riferimento anatomici necessari per questa tecnica. Hanno poi utilizzato 20 coppie di mani marcate sulla cute per il resto dello studio. Quattro articolazioni PIP di ciascuna mano (pollice escluso) sono state infiltrate con soluzione salina e colorante radio-opaco utilizzando l'approccio dorsale. Tutte le articolazioni PIP controllaterali sono state infiltrate con l'approccio volare. Gli autori hanno poi ottenuto le immagini fluoroscopiche standardizzate di ogni articolazione subito dopo la procedura infiltrativa, che sono state esaminate da un osservatore indipendente che non sapeva quale delle due tecniche fosse stata utilizzata e che ha classificato le infiltrazioni in termini di fallimento, successo o miste. Le percentuali di successo sono state valutate sulla base dell'approccio usato e sul grado di artrite preesistente. Gli autori hanno individuato punti di riferimento anatomici riproducibili per effettuare l'infiltrazione con questa tecnica. I tassi di fallimento assoluto sono stati simili nei due gruppi. L'approccio volare ha mostrato una percentuale maggiore di iniezioni di successo con una percentuale inferiore di risultati misti, anche se i risultati non hanno raggiunto la significatività statistica. Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa nel tasso di successo sulla base del grado di artrite preesistente in entrambi i gruppi. L'approccio volare dell'infiltrazione dell'articolazione PIP ha dimostrato un tasso di successo simile a quello dell'approccio tradizionale dorsale. Punti di riferimento anatomici riproducibili sono stati individuati per guidare i professionisti ad utilizzare questa tecnica. Ulteriori studi saranno necessari per confermare questi dati, determinare le possibili complicanze e i risultati clinici dell'approccio volare.

Drug Res (Stuttg). 2013 Apr 18. [Epub ahead of print]

Heisel J, Kipshoven C.

Questo studio non interventistico aveva lo scopo di esaminare l'efficacia e la tollerabilità di iniezioni intra-articolari di GO-ON®, un nuovo prodotto per la viscosupplementazione, costituito da ialuronato di sodio non animale combinato con il sorbitolo, usato nella corrente pratica clinica. Un totale di 1147 pazienti (43,5% maschi, 53,5% femmine, 3% mancante) di età media di 63,3 anni con artrosi sono stati arruolati in 398 centri e trattati con il nuovo prodotto. L'articolazione più frequentemente trattata è stata quella del ginocchio (92,9%), con una classificazione Kellgren-Lawrence di grado I (6,7%), grado II (31,4%), grado III (48,0%), e grado IV (13,9%). La maggior parte dei pazienti (il 58-66%, a causa di dati mancanti) ha ricevuto 1 infiltrazione, mentre il 29-40% tre infiltrazioni. Utilizzando la scala di Likert per la valutazione del dolore, la variazione media del dolore è stata una riduzione del 56,5% rispetto al basale ($2,61 \pm 0,80$) a 6 mesi ($1,07 \pm 0,86$). Al basale, il 56,2% dei pazienti ha riportato un dolore severo/molto severo, rispetto al 5,9% dopo 6 mesi. Il 6,8% dei pazienti ha riportato nessun dolore/dolore lieve al basale vs 67,1% dopo 6 mesi. Al basale, il 28,9% ha riferito nessun dolore/dolore lieve vs 66,4% dopo 6 mesi. Al basale, il 29,1% dei pazienti ha riportato una grave/molto grave compromissione funzionale vs 3,9% a 6 mesi dalla prima infiltrazione. I risultati a 3 e 6 mesi sono risultati sovrapponibili. Gli eventi avversi osservati sono stati rari e confinati al tessuto muscoloscheletrico e connettivo. Nessuna infezione articolare è stata riportata. I risultati confermano che il trattamento con GO-ON® è efficace e ben tollerato nel controllo dei sintomi legati alla patologia artrosica.

Rheumatology (Oxford). 2013;52(3):554-9.

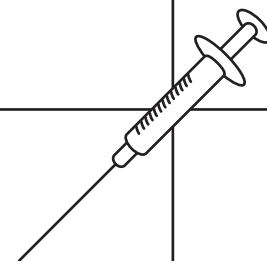
Safety and efficacy of intra-articular infliximab therapy for treatment-resistant temporomandibular joint arthritis in children: a retrospective study.

Stoll ML, Morlandt AB, Teerawattanapong S, Young D, Waite PD, Cron RQ.

Il coinvolgimento dell'articolazione temporo-mandibolare (ATM) si verifica in circa l'80% dei bambini affetti da artrite idiopatica giovanile (JIA) e può determinare notevoli deformità. L'artrite dell'ATM può essere refrattaria alla terapia immunosoppressiva sistemica e alla terapia infiltrativa locale con corticosteroidi (IACIs). Molteplici studi hanno dimostrato il beneficio dell'infiltrazione intra-articolare di infliximab (IAIs). In questo studio è stata valutata la sicurezza e l'efficacia della terapia IAIs nel trattamento dell'artrite dell'ATM in corso di JIA refrattaria alla IACIs. È stata effettuata una revisione retrospettiva dei piccoli pazienti afferenti ad un unico centro che hanno ricevuto una o più IAIs. Gli outcome valutati sono stati la sicurezza delle infiltrazioni e l'efficacia, valutata clinicamente in termini di massima apertura della bocca (MIO) e strumentalmente mediante RMN. Ventiquattro bambini sottoposti a IAIs bilaterali, erano stati valutati almeno una volta dopo l'ultima infiltrazione. Tutti i bambini hanno tollerato la procedura infiltrativa senza l'insorgenza di eventi avversi. Il massimo grado di apertura della bocca è rimasto invariato prima e dopo l'IAI. Una sinovite acuta era presente in 30 su 46 (65%) ATM al basale, in 44 su 48 (92%) dopo il completamento della IAI e in 42 su 48 (88%) a seguito del completamento del IAI; una sinovite cronica ai tre *time points* è stata osservata in 12 su 46 (26%) ATM, in 29 su 48 (60%) e in 38 su 48 (79%). La risoluzione completa dell'artrite è stata osservata in sei ATM. Il trattamento IAI si è dimostrato efficace e ha invertito la progressione dell'artrite a carico dell'ATM in alcuni pazienti con malattia refrattaria. Studi futuri saranno necessari per valutare l'efficacia di infliximab vs iniezioni di CS come terapia iniziale per l'artrite dell'ATM.

Report ISIAT, Barcellona, 3-5 ottobre 2013

A cura di: **F. GIOVANNANGELI**



Lo scorso 3-5 ottobre 2013 si è tenuta a Barcellona la seconda edizione dell'ISIAT (International Symposium Intra-articular Therapy), il congresso internazionale interamente dedicato alla terapia infiltrativa intra-articolare.

Il congresso ha visto partecipare più di 200 specialisti provenienti da tutto il mondo, che si sono potuti confrontare sullo stato dell'arte della terapia infiltrativa e sulle aspettative e prospettive future. Come nella prima edizione, il simposio è stato articolato in una parte formativa, nella quale hanno dato il loro contributo i maggiori esperti di terapia intra-articolare, ed in una parte formativa-interattiva in cui i vari esperti hanno potuto discutere su quelle che sono le nuove prospettive della terapia intra-articolare. Sono stati inoltre organizzati corsi teorico-pratici sull'utilizzo della tecnica ecografia nelle infiltrazioni di ginocchio, anca, caviglia, piccole articolazioni delle mani tra cui la trapezio-metacarpale, polso, spalla ed articolazioni sacroiliache. Durante questo simposio si è parlato delle terapie ormai accettate e consolidate e sono stati affrontati anche nuovi ed interessanti temi. Il Prof. Alberto Migliore ha tenuto una lettura magistrale sullo stato dell'arte della Viscosupplementazione in corso di artrosi dell'anca presentando i dati derivati dagli studi randomizzati controllati presenti in letteratura. Sono stati presentati anche i risultati aggiornati di studi di coorte effettuati presso il centro di Reumatologia del S. Pietro Fatebenefratelli, i cui risultati confermano una riduzione dei sintomi del 40-60% che si mantengono nel tempo attraverso una ripetizione ciclica e una personalizzazione del trattamento, come già asserito dai risultati preliminari presentati nella scorsa edizione. È stata ribadita e sottolineata la necessità della guida ecografica nell'esecuzione dell'infiltrazione al fine di assicurare l'accuratezza della procedura e l'importanza della ciclicità del trattamento, che consente la riduzione dei flares di malattia e la riduzione del consumo di farmaci analgesici/antinfiammatori concomitanti. Tale ciclicità determina, in una specifica sottopopolazione di pazienti, il ritardo di protesizzazione con conseguente riduzione della spesa sanitaria. In una Lettura, è stato affrontato dal Prof. Evans, il tema della terapia genica nel trattamento dell'artrosi. Il razionale della terapia genica sta nel fatto che nonostante nuove proteine possiedano un grande potenziale nel trattamento dell'articolazione affetta da patologia degenerativo-infiammatoria, non è facile veicolarle nella sede articolare. Le proteine non possono essere assunte per via orale, in quanto metabolicamente labili, dovrebbero inoltre essere iniettate a livello dell'articolazione, ad intervalli regolari ed in grandi quantità. Mediante un vettore, si riesce ad inserire a livello della sinovia geni in grado di codificare proteine con effetto potenzialmente terapeutico, che vanno ad accumularsi a livello della cavità articolare, dove devono espletare il loro effetto. Il Prof. De Bari (UK) ha presentato una lettura sull'utilizzo delle cellule staminali presenti all'interno delle articolazioni al fine di sviluppare nuovi trattamenti da utilizzare in patologie come l'artrosi. Il suo gruppo di ricerca presso l'Università di Aberdeen (UK), sta studiando il ruolo delle cellule staminali nel prevenire o riparare il danno articolare. Una delle domande chiave a cui i ricercatori sperano di rispondere è da dove originino le cellule staminali residenti nell'articolazione. Sapendo che le cellule staminali articolari sono in grado di formare nuove cellule ossee o cartilaginee e che hanno il potenziale per riparare le articolazioni danneggiate, il gruppo di ricerca spera di ottenere risultati che consentano di portare allo sviluppo di nuovi trattamenti che possano prevenire o fermare la patologia artrosica nelle sue fasi iniziali. Il Prof. Jay (USA), con altri ricercatori della Brown University stanno effettuando studi su una proteina trovata nel liquido sinoviale, la lubricina, che agisce come un ammortizzatore. Per comprendere meglio le proprietà della lubricina hanno messo a confronto due campioni di liquido sinoviale, uno normale e l'altro prelevato ad una persona affetta da una rara malattia in cui l'organismo non produce lubricina. I ricercatori hanno inserito perline fluorescenti nel liquido, quindi hanno usato una videocamera per seguirne il movimento. Le tracce gli hanno permesso di calcolare la viscosità e le altre proprietà dei due fluidi. Hanno così scoperto che il liquido sinoviale è più efficace nel proteggere le articolazioni quando la lubricina può unirsi allo ialuronato, un sale anch'esso presente nel fluido sinoviale.



Fig. 1. ISIAT 2013 Auditorium.

Iniezioni di ialuronato sono già in uso per la cura dell'artrosi; i ricercatori adesso sperano che, unendo allo ialuronato anche la lubrificina, se ne aumenterà il potere protettivo, proteggendo la cartilagine dall'usura. È stato inoltre affrontato il tema dell'utilizzo di anestetici locali come Bupivacaina, Lidocaina e Ropivacaina per uso intra-articolare. Il Dr. Kievit (Paesi Bassi) ha riportato i dati preliminari di uno studio ancora in corso, in cui si sta valutando l'efficacia dell'anestetico iniettato nell'articolazione sulla riduzione del dolore post-operatorio e la sicurezza di tale procedura, in quanto studi preliminari hanno dimostrato la condrolesività di tali farmaci. Si è inoltre parlato di PRP (Platelet Rich Plasma) e di nuove formulazioni di acido ialuronico associato al Sorbitolo, al Mannitolo o alla Carnosina. L'associazione dell'acido ialuronico a queste sostanze, dotate di azione antagonista dello stress ossidativo indotto dai radicali liberi dell'ossigeno, determina da un lato la diretta protezione cartilaginea indotta dall'inibizione dello stress ossidativo esercitata dal sorbitolo/mannitolo, e dall'altro una più lenta degradazione dell'HA con una più duratura persistenza dello stesso all'interno della cavità articolare. Questo consente di effettuare un minor numero di infiltrazioni, che si traduce in una migliore compliance del paziente. I dati presentati hanno mostrato l'efficacia e la sicurezza di queste nuove formulazioni. Il Prof. Petrella (Canada) ha invece parlato dell'utilizzo intra-articolare di microsfere di HA e corticosteroidi a basse dosi. Le microsfere liberano il farmaco nella cavità articolare con un meccanismo a lento rilascio. Questa caratteristica, associata alla ormai nota superiore efficacia del corticosteroide a breve termine e alla maggiore efficacia dell'HA a lungo termine, determina un più rapido effetto sui sintomi che si mantiene più a lungo nel tempo.

L'utilizzo della tossina botulinica intra-articolare è stato presentato dalla Prof.ssa Boon della Mayo Clinic di Rochester (USA). La tossina botulinica previene il rilascio di Acetilcolina e altri neurotrasmettitori, che intervengono nel processo di contrazione muscolare, trasmissione del dolore e infiammazione. In diversi studi animali l'utilizzo della tossina botulinica ha mostrato risultati positivi in termini di riduzione del dolore. Anche alcuni case report riportano nell'uomo risultati promettenti. Il gruppo di ricercatori della Mayo Clinic sta conducendo una serie di studi su pazienti artrosici trattati con la tossina botulinica per il controllo del dolore, con buoni risultati in termini di efficacia. Saranno comunque necessari ulteriori studi, placebo-controlled, per validare la reale efficacia di tale trattamento. Si è parlato inoltre di proloterapia (DR. Rabago, USA), tecnica in cui viene iniettata di solito a livello tendineo o legamentoso, una sostanza che esercita un effetto osmotico, con lo scopo di rafforzare il tessuto connettivo indebolito ed alleviare il dolore muscoloscheletrico. La sostanza più comunemente utilizzata è il destrosio. La soluzione iniettata provoca una reazione infiammatoria che stimola i processi rigenerativi. Non esistono ancora, ad oggi, dosaggi e volumi standardizzati, che variano in base alla sede da trattare. Nella pratica clinica del Dr. Rabago viene utilizzato Destrosio 25% per il trattamento intra-articolare e Destrosio 15% per quello extra-articolare. Un altro tema di estremo interesse è stato quello trattato dal Dr. Diracoglu (Turchia) che ha parlato di Ossigeno-ozono terapia. Le proprietà del-



Figg. 2-3. Round Table on Recent Recommendations for the Management of Osteoarthritis: ISIAT technical expert panel (From the left: X. Chevalier, R. Raman, A. Migliore, R.J. Petrella, G. Herrero-Beaumont).

l'O3-O2, ormai ampiamente documentate, sono molteplici: antibatterica, antivirale, antiedemigena e antitrombotica, stimolante il sistema antiossidante mitocondriale, la glicolisi e la produzione di energia cellulare, la liberazione di fattori antiinfiammatori capaci di inibire il TNF- α , l'IL-1 e l'IL-6, le cellule staminali satelliti favorendo i processi di riparazione tissutali, in grado di migliorare il microcircolo e quindi l'ossigenazione tissutale. È un trattamento sicuro in quanto non induce allergia non essendo una molecola proteica e non è embolizzante poiché solubile nel sangue. Nuove prospettive si stanno aprendo nel suo utilizzo nella patologia artrosica.

Il Simposio ha voluto essere motivo di stimolo per la ricerca nel settore della terapia intra-articolare al fine di sviluppare nuovi prodotti che possano rispondere alle diversificate esigenze del mondo clinico.

Il Simposio, che si svolgerà ogni due anni in diverse città d'Europa, desidera raccogliere le esperienze dei vari specialisti che praticano la terapia infiltrativa, nonché essere strumento di comunicazione, approfondimento e momento di confronto tra i diversi opinion leaders. La terza edizione di ISIAT si terrà a Budapest nell'ottobre 2015.

Abstracts delle comunicazioni orali accettate al II Simposio Internazionale ISIAT

BARCELONA, 3-5 OTTOBRE 2013

Orthokine-Therapy for high-pain knee OA is safe and effective and may delay surgery. Independent 2 year prospective clinical observational study.

Baselga García-Escudero J, Hernández Trillos P.M.

Hospital Ruber International, Madrid, Spain.

Introduction: Level 1 studies with intra-knee injections of autologous conditioned serum (ACS) show clinically beneficial effects in OA. ACS contains elevated concentrations of anti-inflammatory IL-1Ra and potentially regenerative growth factors (GF). This composition significantly excels the GF-levels found in "platelet plasma" of about 2-fold platelet concentration. The present study focuses on a typical routine out-patients setting with highly symptomatic knee OA.

Methods: From 2009-2012 118 OA patients, 75 female, 93 right knees, with strong knee pain aged ≥ 18 (59 ± 10) were treated. OA grades (K&L): (I) 13, (II) 13, (III) 80, (IV) 12. The Patients presented in the clinic, expecting knee surgery. Subsequently they preferred to opt for Orthokine injection therapy instead. 2 mL ACS, prepared with EOT®II devices, were injected 4x intra-articularly, once weekly. Clinical examination and VAS were taken at 0, 3, 6, 12 and 24, WOMAC at 0 and 24 months. The statistical analysis was performed independently.

Results: No treatment-specific adverse events were observed. The improvements measured in WOMAC total, pain, stiffness and function (Table2) and VAS (Table1) were significant. At T = 24 months after treatment VAS and WOMAC total had improved in average by 62.7% and 56.9% respectively. Interestingly, approx. 80% patients reported $\geq 80\%$ WOMAC pain improvement after 24 months. Neither BMI, age, gender nor OA grade had significant effects on outcomes. One patient (n° 99, OA grade IV) had surgery (endoprosthesis) after about 12 months and was excluded from the analysis.

Conclusions: These results support the significant data reported moderate improvements in a cohort with lower initial mean VAS. Here, 117 routine out-patients report long lasting, outstanding pain related outcomes. This might be a specific trait of the spanish cohort of OA patients treated here. Independently, strong pain is one pivotal motivation for OA patients to opt for surgery. Orthokine-Therapy may postpone surgery in such cases and thereby possibly avoid some Total Joint Endoprosthesis revisions. Level 1 studies should test these conclusions and their implications.

Table 1

	VAS T = 0 m	VAS T = 3 m	VAS T = 6 m	VAS T = 12 m	VAS T = 24 m
OA all grades	8.10 $\pm$ 1	3.00 $\pm$ 1 $p < 0.001$	2.76 $\pm$ 0.9 $p < 0.001$	2.81 $\pm$ 1 $p < 0.001$	3.03 $\pm$ 1 $p < 0.001$

Table 2

OA all grades	WOMAC total	WOMAC pain	WOMAC stiffness	WOMAC function
T = 0 months	81.6 $\pm$ 4.3	17.9 $\pm$ 1.5	3.4 $\pm$ 2	60.4 $\pm$ 3.4
T = 24 months	35.2 $\pm$ 3.5 $p < 0.001$	2.5 $\pm$ 1.1 $p < 0.001$	3.25 $\pm$ 2 $p = 0.013$	29.4 $\pm$ 4.3 $p < 0.001$

Radiofrequency denervation in lumbar “facet syndrome”: our experience.

Di Pietro M, Palmieri V.

Pain Therapy Unit G. Rummo Hospital, Benevento, Italy.

Introduction: Facet syndrome is characterized by a dull ache, due to degeneration of facet joints and a segmental instability with variations in implantation and leanings of zygoapophysial joints. We show our experience with pulsed and continuous radiofrequency treatment in patients with lumbar facet syndrome.

Methods: Within 12 months we treated 36 patients, 20 males and 16 females, aging from 43 to 84 years (mean 64) suffering from facet syndrome. All patients had, previously, joint infiltration with anaesthetics and corticosteroids that produced a transient pain relief. All patients had pulsed and radiofrequency neurotomy at one or more lumbar joint with fluoroscopy guidance. They were in a day-hospital setting. After procedure we observed them from 120 to 240 minutes. Their demission was made in presence of a caregiver, and the patients were told to rest in bed during later 24 hours. The follow up occurred at 15,30, 45 and 60 days evaluating pain by NRS scale and disability by Owestry Index.

Results: No patients had major complications. Two patients were observed longer because of dizziness and hypotension treated with saline ev infusion. Median NRS at start was 6,7. It was 4,3 at first control and 2,3 at the end of follow-up. Mean Owestry Index before procedure was 65, and 32 at 60 days. Global patients satisfaction was 79%. 74% patients reduced analgesic drugs intake of 50% or more and 26% of patients abolished analgesic drugs at 60 days from procedure.

Conclusions: In our experience radiofrequency neurotomy is a safe and relatively easy technique, following evidence based guidelines. Side effects were transient. About later analgesia data could be more significant with a statistically significant number of procedures.

Preliminary study in Ultrasound-guided infiltration of Hymovis in viscosupplementation of the elbow, using a 17.5 MHz probe.

Giannini S, Iocca ML.

Casa di Cura Villa Stuart, Rome, Italy.

Introduction: the aim of our preliminary study is to evaluate the efficiency of viscosupplementation, using Hymovis, in amateur and professional athletes, especially those who do not have benefits from physical therapy and show persistent functional limitation in flexion-extension and lateral movements. We did not include in our work patients who suffered from previous intra-extra articular fractures of the elbow.

Methods: we used a Philips IU22 machine with a specific musculoskeletal software and a 17.5 MHz linear probe. We privileged the Ultrasound freehand guidance, inserting the needle (a regular 21 gauge) with a longitudinal oblique path, relatively to the interested area. Before each Ultrasound infiltration procedure, we carried on an ultrasound study with a high frequency linear probe (17.5 MHz), integrated by a power Doppler ultrasound and, sometimes, even by an elastosonography of epitrochlear or epicondylar insertions.

Results: we performed a freehand ultrasound-guided infiltration in 8 selected athletes presenting a persistent functional limitation, a slight malformation of articular surface and a suspect of endoarticular loose bodies. Some cases were associated with a pathology of epicondyle insertion. Each patient was a professional or amateur athlete with a persistent symptoms of pain and functional limitation; none of them received any benefit from machine-based physical therapy. We did not include athletes with a case history of orthopedic surgery or fractures. We treated 8 patients: 2 rugby players, 2 hockey players, 2 basketball players, 1 biker and 1 cyclist. We injected 2 ml of Hymovis for each intra-articular ultrasound guided infiltration, using a double approach (ulnar and radial); each procedure was performed after an accurate disinfection of the elbow region and with the upper limb perfectly parallel to the ultrasound bed. At the end of each infiltration procedure, we performed an ultrasound check, in order to verify the absence of post procedural complications. We performed one infiltration per week. All patients showed less pain and an increased mobility, and did not report any ailment both, right at the end and after the procedure. We advised each patient not to undergo any other kind of local or systemic therapy, to move the limb normally, to maintain unchanged their physical activity and to quit any machine-based physical therapy.

Conclusions: in our preliminary study, all athletes treated with intra articular ultrasound guided infiltration of Hymovis experienced a significant improvement in limb motility and a decrease in pain.

Effectiveness and tolerance infiltration intraarticular corticosteroid according to dose.

Pereira DF, Furtado NRV, Machado NP, Natour J.

Rheumatology Division of Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil.

Introduction: The optimal dose of corticosteroid to be used in intra-articular injection is not well established. The objective of this study is to compare the effectiveness and tolerance in the medium-term between small and large dose of triamcinolone hexacetonide (TH) used in intra-articular injection (IAI) of medium size joint of patients with rheumatoid arthritis (RA).

Methods: A controlled, randomized, prospective, double-blind study was realized in patients with RA. It was evaluated 60 wrists joints (representing medium size joints) from the outpatient clinics at the Rheumatology Division UNIFESP, Brazil. Inclusion criteria were: patients with established RA, age between 18 and 65 years, disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) stable for at least 3 months, synovitis in wrist with pain visual analogue scale (VAS) between 4 and 8 cm. Patients with overlap syndromes, polyarticular synovitis, diabetes mellitus or uncontrolled hypertension and those with suspected local or systemic infection were excluded. Patients were randomized (Clapboard randomization) in two groups of 30 patients each: group 1 (high dose) was injected with 40 mg (2 ml) of TH and group 2 (small dose) was injected 20 mg (1 ml). Only one joint was injected by patient (IAI blindly). Evaluation was conducted by a blinded observer at five times: baseline (T0), one week (T1), four (T4), eight (T8) and twelve (T12) weeks and the following assessment instruments were used: visual analogue scale for pain and swollen (VAS 0-10 cm); wrist goniometry; chronic disease activity index (CDAI). Side effects and related events were reported in a medical questionnaire. The level of statistical significance was 5%.

Results: A total of 60 patients were injected (50 women, 37 white). Mean age was 50.0 ($\pm$ 12.5) years in the high dose group and 51.7 ($\pm$ 11.6) in the small dose group ($p = 0.586$). No statistically significant difference between groups was observed for VAS for pain, VAS for swelling, CDAI, HAQ and goniometry. But all study variables improved over time in both groups and particularly T0 improved statistically significant from all other times for VAS pain and swelling, CDAI and HAQ (all $p < 0.008$). Wrist goniometry was statistically different in some periods and only in the high dose group was the improvement maintained until T12 ($p < 0.004$). There was a significant increase of use of NA and analgesics necessary to relieve pain just after IIA, but this use decrease after T1 and it happened equally between groups ($p < 0.692$). Very few side effects and related events were reported in both groups ($p = 0.195$).

Conclusions: There is not difference in effectiveness intra-articular injection between high and low dose of TH used in medium size joints of patients with RA.

Viscosupplementation effect on Th17 and activated CD4+ T lymphocytes blood expression in patients with hip osteoarthritis.Lurati A¹, Re K¹, Marrazza MG¹, Bompane D¹, Gatti A², Brando B², Scarpellini M¹¹Rheumatology Unit, Magenta Hospital, Italy²Haematology Laboratory and Transfusion Center, Legnano Hospital, Italy

Introduction: Osteoarthritis (OA) is a chronic disease associated with joint destruction and mobility impairment. Data about changes in immune system in OA are limited because OA has long been regarded in the past as a "noninflammatory" disease. Aim of our study was to measure the levels and the activation degree of T lymphocytes CD4⁺ Th1 Th2 and Th17 in peripheral blood of patients with hip OA treated with viscosupplementation.

Methods: Ten patients with early stage primary hip osteoarthritis defined by the ACR Clinical Classification Criteria were recruited and treated with a course of three ultrasound-guided intra-articular injections of 2 ml at 1.6% of hyaluronic acid 800-1200 KDalton (HA) and followed for three months. Multicanal flow cytometry was assessed from blood samples at baseline and at 3-months visit for T cells subpopulation distinguishing and quantification: monoclonal antibodies against CD3, CD4, CD8, CCR6, CD38, CCR3 and HLA DR with different fluorochromes were used for stainings.

Results: In blood samples the count of CD4⁺CD38⁺DR⁺ (activated CD4 T cells), Th17 (CD4⁺CXCR3⁺CCR6⁺) and Th1 (CD4⁺CXCR3⁺CCR6⁻) subpopulation were higher at baseline than at three months ($p < 0.01$) control. No difference was observed in Th2 (CD4⁺CXCR3⁻CCR6⁻) levels.

Conclusions: The presence of Th1, Th17 and activated T cells in patients with OA confirm that OA is a disease with an immunological/inflammatory involvement. Our preliminary results seems to show that HA hip injections could lowering the levels of activated T cells, Th 1 and Th 17 and so regulate the articular milieu.

New biopolymer medical device in combined palliative treatment of gonarthrosis.

Zagorodny NV, Karpovich NI, Abdulkhabirov MA, Dirin VA, Pogodina MA.

The Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Introduction: Polyacrylamide gels (PAAG) were found as a complementary decision contrary to HA viscosupplementation therapy of osteoarthritis. It has been shown that new polyacrylamide polymer implant with silver ions named Noltrex builds into synovial fluid and forms a biopolymer due to its ability to create plural complex (coordination) bonds. As a result the macromolecule which is partially possessing properties of normal synovial fluid is formed into articular cavity acting as biosynthetic prosthesis of native synovial fluid. Noltrex has no enzymatic transformation in the human body, which explains its safety and lasting clinical effect after introduction. The Aim is the study of tolerability, effectiveness and duration of action of multiple injection course of PAAG Noltrex versus short peroral NSAID course for gonarthrosis palliative treatment.

Methods: 60 patients with uni- and bilateral gonarthrosis of II-III grade were involved in the study (12 men and 48 women aged 55 to 85 years). Inclusion criteria were in accordance with ACR classification. Group I received viscoprostheses Noltrex intra-articularly into the knee joint once a week in 2.5 ml dosage with 5 injections in total, and 7.5 mg peroral Movalis twice a day for 10 days since the first day of treatment. 30 patients in group II only received Movalis by similar scheme. The duration of study was 9 months, and no other medications were applied in this period. Time points were at the baseline, 1, 3, 6 and 9 months since the first prosthesis injection or drug intake. Pain at rest and pain during walking were assessed by patient as well as rating of treatment efficacy was done by patient and doctor individually using 100-point scale VAS. In addition WOMAC index was defined.

Results: No significant difference between groups by all signs has been found at the baseline. All patients marked no negative systemic or local symptoms during the whole period of study including synovitis or allergy signs. Lubricating effect began to be noted by patients already during the first movements in the joint after the initial injection. Further there was a progressive accumulation of positive symptoms. We've already uncovered a great decrease of joint pain and stiffness and functional activity enhancement in group with Noltrex in comparison with NSAID group by month 1, and WOMAC index lowering as well. Pronounced efficacy was determined in group I regardless of gonarthrosis grade or disease duration. Clinical improvement in group I continued up to month 6, and in group II only to month 3. Insignificant worsening of symptoms was found in group I from month 6 to 9, while in group II this difference was statistically significant.

Conclusions: The effect of Noltrex injections with peroral Movalis was determined as delayed and realized in full measure between month 1 and 6. This effect can be clarified by long-term relief of muscle tone that is performing a compensation function of the joint. As opposed to group I a separate peroral course of Movalis showed only three-month benefits. Intra-articular administration of prosthesis of synovial fluid Noltrex in case of gonarthrosis provides significant, stable and long-term efficacy. Hence Noltrex in combination with short NSAID course or without it could be considered as a new method of viscosupplementation treatment of osteoarthritis.

Gait analysis and intra-articular joint infiltrations of HA, executed by Eco tomography guide, in patients with gait impairment to hip osteoarthritis.

Denaro S, Boccaccio S, Culmone N, Morello R, Ventura G, Baiano C, Saiaci D, Romeo A, Guagliardo F, Zocco A.

U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitazione PP.OO. Umberto I° e Rizza. ASP Siracusa.

Introduction: Osteoarthritis is a chronic disease with multi-factorial etiology, as obesity, age, genetic factors, metabolic or inflammation diseases. A new possible treatment, consists in the intra-articular joint infiltrations of hyaluronic acid (HA), executed by Eco tomography guide. In literature several studies investigated the effect of this treatment before and after joint infiltration of hip, but few correlate to gait quality. The aim of our study is to define a protocol in order to investigate the results before and after joint infiltration on hip by eco tomography guide in selected patients, using several scale of evaluation, as Lequesne Scale, and V.A.S., correlating the results to gait analysis.

Methods: From January to May 2013 we've enrolled 16 patients affected by hip osteoarthritis, treated by intra-articular joint infiltrations of high molecular weight hyaluronic acid, executed by Eco tomography guide, 3 patients dropped out for bad compliance to treatment. We have defined inclusion and exclusion criteria of our study. Our enrolled patients are treated by two injection of HA (from 1200 to 2000 K-dalton), and submitted to evaluation by:

- Lequesne scale for functional evaluation of hip osteoarthritis
- V.A.S. (visuo-analogic scale), for evaluation of pain

In addition, we have used the BTS system as gait analysis.

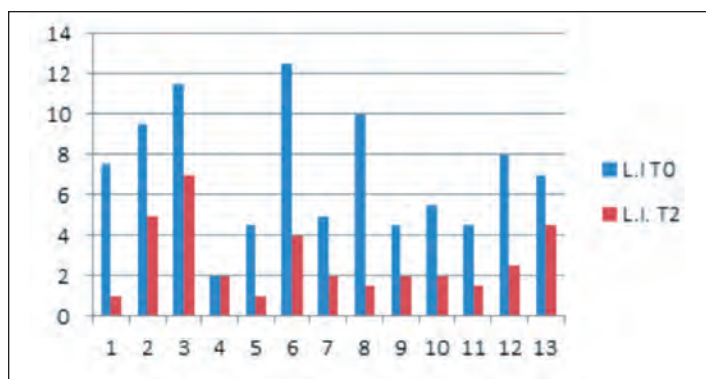
In our study the parameters of gait considered are:

- Speed as evaluation of functional recovery
- Single support as evaluation of pain during gait
- Stride length as evaluation of hip extension improvement

The evaluations has been achieved at:

1. T0, before first infiltration
2. T1, after one month first infiltration
3. T2, before second infiltration

Results: The results showed a decrease of Lequesne Index (Table 1), mean value at T0 7,41, mean value at T2 2,25, $p < 0,01$



Collagen injections guna mds in patients with acute periarthritis of the shoulder clinical and sonographic assessment.

Nestorova R¹, Rashkov R².

¹Rheumatology Center "St. Irina", Sofia, Bulgaria

²Rheumatology Clinic – University Hospital, St. Ivan Rilski

Introduction: The aim of this study is to evaluate the effectiveness of Collagen Injections GUNA MDs on pain and functioning of the shoulder with acute periarthritis and subacromial subdeltoid bursitis (SASDB).

High frequency ultrasonography (USG) is an approved imaging technique for diagnosis of Rotator cuff pathology of the shoulder and monitoring of therapy.

Methods: We studied 20 patients with painful shoulder and sonographically proved SASDB. Patients with previous trauma or chronic inflammatory arthritis were excluded. No patient had received previous physiotherapy or local steroid injection in the shoulder. Clinical assessment included demographic and clinical data, a visual analog scale (VAS) for pain (0-100), Lickert scale and Shoulder Function Assessment (SFA) scale (0-70) before treatment, on 60-th and on 150-th day. Evaluation of the efficacy according to the patient and the physician were performed.

All patients had USG of both shoulders with Mindray M5 scanner with multi-frequency linear transducer (8-12 Mhz). We applied a combination of GUNA MD-Shoulder and GUNA MD-Matrix periarticularly, 10 ampoules in the following scheme: during the first 2 weeks - 2 applications per week and during the next 6 weeks - 1 application per week in a single course of treatment 8 weeks.

No patient received physical therapy during the followup period.

Results: Pain is significantly reduced and the effect on pain remains after the treatment. There is a statistically significant improvement in the index of SFA.

80% of patients gave a very good and better assessment of efficacy, which coincides with the opinion of the physician. Of all patients 75% were with reduction or without SASDB on second and third visit, which is sonographically proved.

Conclusions: Collagen injections GUNA significantly affects pain, SASDB and functional activity of the shoulder, thereby increasing the quality of life. The effectiveness continues after discontinuation of treatment. No side effects were registered throughout the whole course of treatment. USG is the method of choice in monitoring the effect of treatment in patients with SASDB.

Efficacy and safety of collagen injection GUNA MDs in osteoarthritis treatment of knee.

Rashkov R, Reshkova V, Nestorova R.

Clinic of Rheumatology, Medical University of Sofia, Medical center "St. Irina", Bulgaria

Introduitiion: Collagen is the most abundant protein in human body 1/4 of the whole protein mass of higher mammals is composed of collagen: bone and tendons, joint capsules and muscles, ligaments and fascia, teeth and serous membranes, skin and extracellular matrix.

To evaluate change in degree of pain at rest and movement in Gonarthrosis before and after treatment with GUNA MD-KNEE + GUNA MD-MUSCLE

To evaluate change in Lequesne Index before and after treatment

To evaluate efficacy of the GUNA MDs in Gonarthrosis by patient and by physician

Methods: 36 patients were monitored:

- Male – 13
- Women – 23
- Age 55-70 years
- Case history, rheumatologic examination and proving of Gonarthrosis, X-ray stage 2 or 3, without swelling
- Exclusion of inflammatory joint and SCCTD, gout, malignancy
- Intra-articular injection in knee for gonarthrosis with: GUNA MD-KNEE (10 amp.) + GUNA MD-MUSCLE (10 amp.)
- Complete a questionnaire by the patient and assessment by physician:
- Before treatment
- on week 8th (at the end of treatment)
- on day 90th (30 days after treatment)

Results: More than 3 times decreasing of the average score of pain at rest and of treatment as good effect kept 30 days after withdrawal of therapy ($p = 0.000$). Approximately 2-fold decreased the average score for pain in movement compared to the initial, as the reduction continues within the month after stopping treatment ($p = 0.000$). The average score for night pain decreased more than 2.5 times on the third visit, compared with the initial ($p = 0.001$). The average score for pain on standing decreased 3.5 times on the third visit, compared with the initial ($p = 0.000$). The average score for pain in walking distance decreased 1.5 times on the third visit, compared with the initial. The average score for completion of other activities decreased 1.4 times on the third visit, compared with the initial.

Conclusion: Intra-articular application of GUNA-MDs in Gonarthrosis significantly affects pain at rest, pain in movement and functional activity of patient. GUNA-MDs are highly effective in all patients. No side effects were reported in GUNA-MDs treatment.

Effects of single high molecular weight sodium hyaluronate in osteoarthritis of knee.

Vetro A¹, Iovane A², Di Gesù M¹, Giordan N³, Mantia F¹, Mantia R¹

¹Centro Medico Mantia-Palermo, Italy.

²Facoltà di Scienze Motorie-University of Palermo, Italy.

³Fidia Farmaceutici S.p.a.-Abano Terme, Italy.

Introduction: Osteoarthritis (OA), is a common degenerative musculoskeletal disease occurring in approximately 10% of people aged 55 years or older. In those patients having an inadequate response to pharmacological treatments available on the market, (topical/systemic NSAIDs, or simple analgesics) or a contraindication to these therapies, consideration may be given to the use of intra-articular (i.a.) hyaluronic acid (HA). In Knee OA, HA dosing regimen vary between 1 to 5 i.a. injections. While most of Physician believe single i.a. HA injection is adequate just injecting very high molecular weight (MW) cross-linked HA products (due to their longer residence time), long lasting duration of single i.a. injection of linear HA has never been evaluated in actual practice. The present study aims to evaluate the use of single intra-articular injection of a high MW (1500-2000 kDa) naturally linear HA, in patients suffering from knee OA.

Methods: One hundred and sixty-eight patients with mild to moderate OA of the knee were enrolled to receive one i.a. ultrasound image-guided injection of 4 ml Sodium Hyaluronate (HyalOne) and were follow-up for 24 weeks. The primary efficacy outcome was the change from baseline to week 24 in patient's pain perception using a 100 mm visual analogic scale (VAS). Additional outcomes included VAS, Western Ontario

McMaster Universities Arthritis score (WOMAC) and Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) assessed on 4, 12 and 24 weeks.

Results: Patients enrolled showed a significant improvement from baseline in all symptomatic outcome measures. Pain significantly decreased after treatment. VAS pain moved from the baseline mean value of 77.7 mm to the mean value of 13.8 mm at week 24. The analysis of variance for repeated measures conducted on VAS, on each WOMAC subscales, on the total WOMAC score and on each KOOS subscale scores showed a significant reduction in all scores at each study point (week 4, 12 and 24) ($p < 0.001$). Comparisons between week 4-week 12 score and week 12-week 24 score evidenced a significant and progressive improvement ($p < 0.05$, Wilcoxon test) during the study. No serious adverse events were reported by the patients during the treatment. Mild transient adverse events were reported in 5 patients (local pain and swelling in the injection site).

Conclusions: The present study suggest that one single i.a. injection of linear high mw HA in patients suffering from knee OA is well tolerated and provide relief of pain. Benefit on knee function was confirmed both by the WOMAC and the KOOS scores. Patient's general health status is improved as demonstrated by the high scores registered at the post treatment KOOS ADL, QoL and sport/recreation subscales.

A new device (lipogems®) to obtain micronized fat tissue with high regenerative properties for autologous/allogenic use in regenerative medicine: three years clinical experience.

Tremolada C¹, Colli M¹, Ventura C², Ricordi C³, Bosetti M⁴

¹Istituto di Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica e di Medicina Estetica Image, Milano, Italy (DRI federation).

²Full Professor of Molecular Biology, University of Bologna, Italy. Director: VID, Visual Institute of Developmental Sciences, Bologna, Italy. Laboratory of Molecular Biology and Stem Cell Engineering, National Institute of Biostructures and Biosystems (NIBB), Italy.

³Cell Transplant Center and Diabetes Research Institute (DRI), University of Miami, USA.

⁴University del Piemonte orientale, Novara, Italy.

Introduction: Lipogems is an innovative closed system and device to obtain a non-expanded ready-to-use micronized fat tissue product. Adipose tissue contains cells with phenotypic/transcription profiles of mesenchymal stem cells (MSCs) and pericytes. Regenerative properties of fat grafting which are probably mediated by these cells have been demonstrated by many surgeons by more than a decade.

Methods: We present a new system, named Lipogems, providing a non-expanded, ready-to-use micronized fat product with adipose clusters of 0,35-0,9 mm with an complete washing of oil, debris and blood cells which is ready in about 10 minutes. Mild mechanical forces are used in a completely closed environment, avoiding enzymes, additives and other manipulations. Fat transplant clusters are easily distributed through tissue with less surgical passages: transplantation of tissue is facilitated by the micronized nature of the fat tissue which can easily pass through very fine sharp or blunt needles or catheters. Differently from unprocessed lipoaspirate, the non-expanded Lipogems product encompasses a remarkably preserved vascular stroma with slit-like capillaries wedged between adipocytes and stromal stalks containing vascular channels with evident lumina. Lipogems embedded mesenchymal stem cells (MSCs) can be easily expanded in culture, by simply placing the Lipogems product into tissue culture without any manipulation. This distinctive feature represents a significant short-cut compared to the "classical" sequence of steps that are required to expand adipose derived stem cells when starting with the enzymatic digestion of the original lipoaspirate. In fact, after transferring the Lipogems into tissue culture, MSCs slip out from the tissue cluster product, starting after day 2-3, attach to the tissue culture plastic, and reach 70-80% confluence in 7-12 days. Differently from the lipoaspirate, the distinctive traits of stem cells expanded from the fresh Lipogems product are not altered by the cryopreservation of the product itself.

Results: Clinical results of transplantation of lipogems tissue were comparable to state of the art lipofilling with main difference related to softness and absence of oil cysts and remarkable and predictable regenerative properties. Particular applications in orthopedics, anal incontinence, head and neck and neurology will be presented.

The non-expanded Lipogems product shows a remarkably preserved stromal vascular fraction (SVF) and can be cryopreserved as micronized fat. Cell cultures of both fresh and cryopreserved Lipogems product can be obtained without pre-treatment of enzymes and yielded a highly homogeneous MSC population.

Conclusions: Lipogems system may pave the way to novel clinical approaches in regenerative medicine. Immediate use is possible in different clinical settings. The lipogems micronized fat tissue product may be interesting for mesenchymal stem cell research providing a more standard method to treat and cryopreserve lipoaspirate and, above all, providing a more affordable and potentially large scale method to obtain mesenchymal stem cell cultures without the use of enzymes.

S A N D I M M U N

N **eoral**[®]

L04AA01 ciclosporina



Novartis Farma S.p.A.

L.go Boccioni, 1 - I - 21040 Origgio (VA)
Tel. +39 02 96541 - Fax +39 02 96542910
www.novartis.com

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'hylastan, 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 hylastan 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 immutati) 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 immutato 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 fra 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 hylastan 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 artroalgia, 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 immutati)	10,5 $\pm$ 1 mg
Cloruro di sodio	8,5 mg
Idrogeno fosfato disodico eptaidrato	2,2 mg
Diidrogeno fosfato sodico monoidrato	0,26 mg
Acqua per preparazioni iniettabili	q.b.

CONFEZIONE

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

Repertorio Ministeriale dei dispositivi medici: 284766/R

Codice CND: P900402

Dispositivo Medico CE0086

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

150,00 €

Dispositivo Medico


ABIOTEN
FARMACEUTICI