

Topics di Terapia Intra-Articolare



Editors: Alberto Migliore, MD
Sandro Tormenta, MD

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

Assistant Editor:
Federico Migliore

E. Adriani
A. Bellelli
M. Bentivegna
G. Boni
M. Calderaro
L. Callegari
S. Crimaldi
G. D'Avola
R. De Chiara
F. Di Stani
G. Filippou
C. Foti
B. Frediani
L. Gatta
M. Granata
E. Genovese
G. Iolascon
B. Laganà
C. Letizia
C. Maggi
M. Maggiorotti
L.S. Martin
C. Masciocchi
U. Massafra
G. Paoletta
P. Persod
A. Sanfilippo
L.M. Sconfienza
E. Silvestri
S. Tropea
C. Venditti

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>

Vol. 16 - No 2
Semestrale
Dicembre 2024

ISSN 2037-1977

Save
the Date

8th



International
Symposium
Intra
Articular
Treatment



Bucharest

**2-4 October
2025**

Abstract deadline: 31 May 2025
Early registration deadline: 24 July 2025

CONGRESS CHAIRMAN

Alberto Migliore

Director of Unit of Rheumatology
Ospedale S. Pietro FBF - Roma, Italy

President of National Foundation of ultrasound
guided Hip intra-articular Therapy (ANTIAGE)

SCIENTIFIC SECRETARIAT

Giovanni Boni

Surgery of Sport Medicine
Perugia, Italy

www.isiatevents.com

**ORGANIZING
SECRETARIAT**



AIM GROUP
INTERNATIONAL

MILAN OFFICE

Viale E. Forlanini, 23 - 20134 Milan, Italy

Phone +39 02 566011
isiatevents@aimgroup.eu

Jonexa UP



Il valore
che conosci
si **arricchisce**

4,4 ml di prodotto in
monosomministrazione

157,00
EURO



Materiale riservato agli operatori sanitari
Dispositivo medico **CE** 0318



IFU JONEXA UP


ABIOTEN
PHARMA

VISCOSUPPLEMENTO A BASE DI SODIO IALURONATO CROSS-LINKATO

DESCRIZIONE

JONEXA UP è un idrogel biocompatibile di sodio ialuronato cross-linkato ottenuto mediante biofermentazione e altamente purificato, disciolto in un tampone fisiologico e isotonico.

Il prodotto è un idrogel iniettabile, sterile e apirogeno, con un basso livello di endotossine.

COMPOSIZIONE

JONEXA UP è formulato con sodio ialuronato altamente purificato, sali di qualità conforme ai requisiti riportati in Farmacopea e acqua per preparazioni iniettabili:

COMPOSIZIONE	mg/ml
Sodio ialuronato cross-linkato	20
Disodio fosfato dodecaidrato	0,6
Sodio diidrogeno fosfato diidrato	0,05
Cloruro di sodio	8
Acqua per preparazioni iniettabili	q.b.

CONFEZIONE

JONEXA UP è fornito in una siringa sterile di vetro di tipo I graduata, preriempita e monouso con sistema Luer-lock, contenente 4,4 ml di soluzione.

DESTINAZIONE D'USO

JONEXA UP deve essere iniettato all'interno dell'articolazione nello spazio sinoviale del ginocchio, come mezzo di viscosupplementazione per il liquido sinoviale, quando la viscosità del liquido è ridotta a causa del processo di osteoartrite, in pazienti che non hanno risposto adeguatamente alla terapia conservativa non farmacologica e ai semplici analgesici.

PROPRIETÀ

JONEXA UP riduce il dolore e aumenta la funzionalità dell'articolazione interessata.

JONEXA UP fornisce un effetto lubrificante e di assorbimento degli urti sull'articolazione interessata.

JONEXA UP migliora la qualità di vita del paziente.

SOMMINISTRAZIONE

JONEXA UP deve essere somministrato mediante iniezione intra-articolare da un medico qualificato seguendo tutte le regole riguardanti la procedura asettica e la tecnica di iniezione. **JONEXA UP** deve essere iniettato con un ago sterile adatto (si raccomandano aghi 18-21G).

Si raccomanda la somministrazione di **JONEXA UP** in un'unica seduta. La quantità di prodotto da somministrare è a discrezione del medico specialista. Eliminare qualsiasi parte inutilizzata della siringa.

ISTRUZIONI PER L'USO

1. Prima dell'iniezione la zona da trattare deve essere disinfettata accuratamente e il prodotto deve essere portato a temperatura ambiente.
2. Aprire il confezionamento sterile e prelevare la siringa dall'interno.
3. Rimuovere il tappo della punta della siringa senza toccarla, per mantenerla sterile.
4. Collegare un ago sterile adatto (si raccomandano aghi 18-21G) alla punta della siringa. Verificare che l'ago sia correttamente bloccato sull'adattatore Luer-lock della siringa prima di utilizzarlo.
5. Rimuovere l'aria dalla siringa, se necessario.
6. Iniettare all'interno dell'articolazione nello spazio sinoviale del ginocchio interessato, seguendo le procedure di iniezione asettica.
7. Al termine della seduta di trattamento, gettare la siringa e il prodotto rimanente.

La quantità di prodotto da somministrare è a discrezione del medico specialista, la dose raccomandata è 3-4 ml per ciascuna articolazione del ginocchio.

CONTROINDICAZIONI

Non somministrare **JONEXA UP** a pazienti con ipersensibilità nota (allergia) all'acido ialuronico e/o ad altri componenti del prodotto.

Non somministrare **JONEXA UP** a pazienti con disturbi dermatologici acuti o cronici o con problemi cutanei di tipo infiammatorio e/o infettivo.

Non somministrare **JONEXA UP** a pazienti con disturbi della coagulazione e/o in cura con farmaci anticoagulanti.

JONEXA UP non deve essere somministrato a donne in gravidanza o che allattano.

JONEXA UP non deve essere somministrato ai bambini.

L'utilizzo di **JONEXA UP** in qualsiasi articolazione diversa dal ginocchio e per altre condizioni non è stato studiato.

AVVERTENZE E PRECAUZIONI

JONEXA UP deve essere rigorosamente iniettato nello spazio intra-articolare seguendo procedure di iniezione asettica.

JONEXA UP deve essere somministrato con aghi Luer-lock sterili.

Non iniettare in un vaso sanguigno o nei tessuti circostanti. Per evitare dolore dopo l'iniezione, si raccomanda di tenere immobile il sito locale di iniezione.

Il prodotto non deve essere utilizzato se la confezione è danneggiata o rotta. Il prodotto non deve essere utilizzato dopo la data di scadenza.

Il prodotto è esclusivamente monouso. Non riutilizzare; rischio di infezione. Non risterilizzare, la risterilizzazione può influire sulle proprietà fisico-chimiche del prodotto e comprometterne l'efficacia e la sicurezza. La siringa e l'ago usato devono essere gettati in un apposito contenitore. Tenere fuori dalla portata dei bambini.

INTERAZIONI

Non utilizzare con altri prodotti contenenti sali di ammonio quaternario come benzalconio cloruro o con qualsiasi materiale chirurgico trattato con questo tipo di sostanze, in quanto il sodio ialuronato può precipitare in loro presenza. Al fine di prevenire qualsiasi possibile interazione, evitare la somministrazione congiunta con altri prodotti intra-articolari.

Non sono note interazioni con altri anestetici locali.

EFFETTI INDESIDERATI

La supplementazione viscoelastica con acido ialuronico nelle articolazioni è sicura. Occasionalmente sono stati osservati episodi moderati di artralgia, gonfiore o rigidità articolare e disagio e/o dolore transitori nel sito di iniezione dopo l'iniezione intra-articolare.

In misura minore, possono verificarsi versamento articolare o condizioni cutanee locali minori come eritema o rash cutaneo.

CONSERVAZIONE

Conservare tra 5°C e 25°C. Proteggere dalla luce ed evitare il congelamento.

DATA DI SCADENZA

Non utilizzare dopo la data indicata sulla confezione.

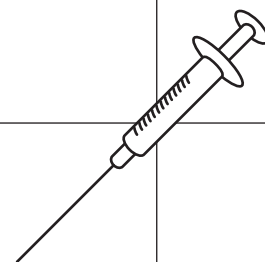
PRODOTTO DA – FABBRICANTE



i+Med S. Coop.
 Parque Tecnológico de Álava
 Calle de Albert Einstein, 15. P. 15
 01510 Vitoria-Gasteiz, (Álava-Spagna)
www.imasmed.com

Dispositivo Medico **CE** 0318

Sommario



■ Editoriale: Evidenze e prospettive dalle recenti ricerche nella gestione IA 3	
<i>A cura di: Alberto Migliore e Sandro Tormenta</i>	

■ Rassegna di articoli internazionale..... 5	
<i>A cura di: Paolo Sarais e Federico Migliore</i>	

- **Clinical efficacy of multiple intra-articular injection for hip osteoarthritis.**
Lei T, Wang Y, Li M, Hua L.
- **Efficacy of Intra-Articular Corticosteroid Injection for Nonsurgical Management of Trapeziometacarpal Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.**
Krez AN, Wu KA, Klifto KM, Pidgeon TS, Klifto CS, Ruch DS.
- **Joint Infection in Total Hip Arthroplasty and Its Association With Preoperative Timing: A Single-Center Series of 5,909 Hips.**
Prkić A, Peet M, Benner JL, Slot K, van der List JP, Temmerman OPP, Vos SJ.
- **Viscosupplementation with High Molecular Weight Hyaluronic Acid for Hip Osteoarthritis: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Control Trials of the Efficacy on Pain, Functional Disability, and the Occurrence of Adverse Events.**
Patel R, Orfanos G, Gibson W, Banks T, McConaghie G, Banerjee R.
- **Health Economic Assessments of Hyaluronic Acid Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review.**
Ranawat A, Guo K, Phillips M, Guo A, Niazi F, Bhandari M, Waterman B.
- **Predictors of Placebo Response to Local (Intra-Articular) Therapy in Osteoarthritis: An Individual Participant Data Meta-Analysis.**
Yu SP, van Middelkoop M, Deveza LA, Ferreira ML, Bierma-Zeinstra S, Zhang W, Atchia I, Birrell F, Bhagavath V, Hunter DJ.
- **Effectiveness and safety of polyacrylamide hydrogel injection for knee osteoarthritis: results from a 12-month follow up of an open-label study.**
Bliddal H, Beier J, Hartkopp A, Conaghan PG, Henriksen M.
- **Clinical results in patients affected by moderate-severe knee osteoarthritis and treated with micro-fragmented adipose tissue: the therapeutic effects on symptomatology.**
Zannoni F, Caravelli S, Russo A, Perisano C, Greco T, Baiardi A, Di Ponte M, Vocale E, Mosca M.
- **Ultrasound-Guided Vs Non-Guided Prolotherapy for Internal Derangement of Temporomandibular Joint. A Randomized Clinical Trial.**
Alhaj Kheder MB, Kandil NM, El-Ghareeb T, Abdel Aziz OM, Zeitoun R.
- **Evaluation of single and multiple hyaluronic acid injections at different concentrations with high molecular weight in the treatment of knee osteoarthritis.**
Safali S, Ertaş ES, Özdemir A, Catakli D.
- **Intra-articular injection of bone marrow aspirate concentrate (mesenchymal stem cells) in KL grade III and IV knee osteoarthritis: 4 year results of 37 knees.**
Pabinger C, Lothaller H, Kobinina GS.
- **Safety and Tolerability of Intra-Articular Injection of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells GXPC1 in 11 Subjects With Knee Osteoarthritis: A Nonrandomized Pilot Study Without a Control Arm.**
Chen CF, Chen YC, Fu YS, Tsai SW, Wu PK, Chen CM, Chen WM, Wu HH, Lee CH, Chang CL, Lin PC, Kao YC, Chen CH, Chuang MH.
- **Nanocrystal-chitosan particles for intra-articular delivery of disease-modifying osteoarthritis drugs.**
Morici L, Gonzalez-Fernandez P, Jenni S, Porcello A, Allémann E, Jordan O, Rodríguez-Nogales C.
- **Different doses of hyaluronic acid injections in patients with knee osteoarthritis: A multicenter, randomized, prospective, single-blind, clinical study.**
Diracoglu D, Sezikli S, Dernek B, Yildirim MA, Sen EI.
- **Intra-articular injection of tranexamic acid in patients with haemophilia arthritis: retrospective controlled study in total knee arthroplasty.**
Xiang SC, Shen SN, Wang R, Wang ZM, Jin ZK, Su H, Tong PJ, Lv SJ.
- **Comparison between intra-articular and combined intra- and periarticular sacroiliac injection: a prospective randomized controlled clinical trial.**
Tantawy MF, Nazim WM.
- **Intra-Articular Platelet-Rich Plasma Injection After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Randomized Clinical Trial.**
Ye Z, Chen H, Qiao Y, Wu C, Cho E, Wu X, Li Z, Wu J, Lu S, Xie G, Dong S, Xu J, Zhao J.
- **The varying clinical effectiveness of single, three and five intraarticular injections of platelet-rich plasma in knee osteoarthritis.**
Zhuang W, Li T, Li Y, Zhang Y, Gao J, Wang X, Ding Q, Li W.
- **Evaluation of single and multiple hyaluronic acid injections at different concentrations with high molecular weight in the treatment of knee osteoarthritis.**
Safali S, Ertaş ES, Özdemir A, Catakli D.
- **Gait kinematics of osteoarthritic knees after intra-articular viscosupplementation: A double-blinded randomized controlled trial.**
Metsavaht L, Leporace G, Crespo B, Gonzalez F, Pereira MM, Guadagnin EC, Chahla J, Franciozi CE, Luzo MVM.
- **Co-treatment with Oral Duloxetine and Intraarticular Injection of Corticosteroid plus Hyaluronic Acid Reduces Pain in the Treatment of Knee Osteoarthritis.**
Li D, Hang R, Meng L, Zhao Z, Zhao C, Luo F.
- **Effectiveness of gonarthrosis treatment via intra-articular injections of linear vs. cross-linked hyaluronic acids.**
Yilmaz S, Kurt M, Kekeç AF(1), Yildirim A.

■ Abstracts ISIAAT 15	
<i>A cura di: Alberto Migliore, Paolo Mario Sarais</i>	

■ Reviews estese 23	
<i>A cura di: Alberto Migliore, Paolo Mario Sarais</i>	

■ Terapia intra-articolare dei disordini temporomandibolari 29	
<i>A cura di: Massimiliano Ricci, Ezio Costa, Carlo Palmieri, Italo Capparucci, Alberto Migliore, Piero Sestili, Elena Barbieri, Giuseppe De Angelis</i>	

EDITORS

Prof. **A. MIGLIORE**
Reumatologia, Ospedale S. Pietro,
Fatebenefratelli, Roma

Prof. **S. TORMENTA**
Radiologia, Ospedale S. Pietro,
Fatebenefratelli, Roma

EDITORIAL BOARD

E. Adriani

Ortopedia, Roma

A. Bellelli

Radiologia, Roma

M. Bentivegna

Reumatologia, Ragusa

G. Boni

Medicina dello Sport, Foligno (PG)

M. Calderaro

Ortopedia, Roma

L. Callegari

Radiologia, Varese

S. Crimaldi

Ortopedia, Lucca

G. D'Avola

Reumatologia, Catania

R. De Chiara

Medicina Fisica e Riabilitativa,
Catanzaro

F. Di Stani

Neurologia, Roma

G. Filippou

Reumatologia, Siena

C. Foti

Medicina Fisica e Riabilitativa, Roma

B. Frediani

Reumatologia, Siena

L. Gatta

Medicina dello Sport, Bracciano
(RM)

F. Giovannangeli

Immunologia e Reumatologia, Roma

M. Granata

Reumatologia, Roma

E. Genovese

Radiologia, Varese

G. Iolascon

Medicina Fisica e Riabilitativa,
Napoli

B. Laganà

Immunologia e Reumatologia,
Roma

C. Letizia

Medicina Fisica e Riabilitativa,
Palermo

C. Maggi

Ortopedia, Pavia

M. Maggiorotti

Ortopedia, Roma

L.S. Martin

Reumatologia, Albano (RM)

C. Masciocchi

Radiologia, L'Aquila

U. Massafrà

Reumatologia, Roma

M. Paoletta

Medicina Fisica e Riabilitativa,
Napoli

P. Persod

Reumatologia, Cagliari

A. Sanfilippo

Ortopedia, Palermo

L.M. Sconfienza

Radiologia, Milano

E. Silvestri

Radiologia, Genova

S. Tropea

Reumatologia, Ragusa

C. Venditti

Reumatologia, Benevento

Direttore Responsabile
MARIELLA VERDUCI

Assistant Editor
FEDERICO MIGLIORE

Direttore Editoriale
SABRINA VERDUCI

Progetto Grafico e Copertina
FABIO ZANGRANDO

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 2024 Da: Industria Grafica Umbra s.r.l. - Todi (PG) — ISSN 2037-1977

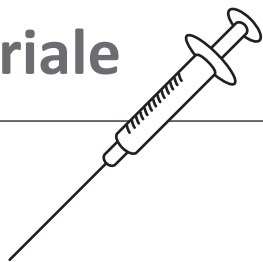
A.N.T.I.A.G.E. ONLUS

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



Evidenze e prospettive dalle recenti ricerche nella gestione IA dell'osteoartrosi di ginocchio

L'osteoartrosi del ginocchio (KOA) rappresenta una delle principali sfide nella pratica clinica reumatologica e ortopedica. Abbiamo voluto portare alla attenzione dei lettori tre recenti studi che affrontano il tema della gestione della KOA da prospettive differenti, fornendo dati preziosi per una pratica clinica più mirata e personalizzata.

Il primo studio è una review che analizza il potenziale impatto tossico dei trattamenti intra-articolari su condrociti e matrice extracellulare. Da questo lavoro emerge che i Corticosteroidi e gli anestetici locali mostrano una condrotossicità significativa, dose-dipendente e tempo-dipendente, con effetti negativi più evidenti nei trattamenti ripetuti. Invece l'acido ialuronico (HA) si conferma un agente sicuro, in grado di proteggere i condrociti dalla tossicità di altri farmaci e con un ruolo potenzialmente rigenerativo. Anche il plasma ricco di piastrine (PRP) offre benefici rigenerativi, benché le evidenze sulla sicurezza a lungo termine siano ancora limitate. Questa messa a punto della attuale conoscenza sui rischi di condrotossicità invita alla prudenza nell'uso di corticosteroidi e anestetici locali, evidenziando la necessità di strategie che preservino l'integrità articolare. L'HA emerge ancora come una scelta sicura e versatile, sia come singola terapia sia in combinazione con altre molecole.

La seconda pubblicazione portata all'evidenza dei lettori è la recente Consensus ESSKA sull'uso del PRP nell'osteoartrosi del ginocchio. Il consenso dell'ESSKA si concentra sul PRP come opzione terapeutica emergente per la KOA sottolineando alcuni messaggi fondamentali: a) Il PRP ha indicazione ottimale nei pazienti con gradi radiologici KL I-III, dove si evidenziano risultati superiori rispetto a HA e corticosteroidi nel miglioramento del dolore e della funzionalità articolare; b) la personalizzazione del trattamento è fondamentale, con numero di iniezioni raccomandato da 2 a 4, e con attenzione alla gestione pre- e post-trattamento (ad esempio, evitando i FANS); c) gli studi a lungo termine suggeriscono che il PRP non solo migliora i sintomi ma potrebbe avere un effetto protettivo sulla cartilagine. Questo Consensus consolida il ruolo del PRP come trattamento di prima linea per i pazienti con KOA lieve-moderata e sottolinea l'importanza sia di una selezione accurata dei pazienti che della standardizzazione dei protocolli.

Il terzo articolo esplora i fattori predittivi che influenzano la risposta clinica all'HA, fornendo strumenti utili per ottimizzare l'uso di questa terapia. Tra i fattori più rilevanti si deve considerare la severità della malattia: i pazienti con KOA di grado radiologico lieve-moderata (KL I-III) rispondono meglio rispetto a quelli con malattia avanzata (KL IV). Anche il BMI ed il volume cartilagineo devono essere attentamente considerati, in quanto un BMI basso o normale e un maggiore volume cartilagineo predicono una risposta clinica migliore. Altri fattori rimangono controversi, ovvero il dolore iniziale elevato che sembra associato a risposte migliori in alcuni studi, oppure altri fattori quali età e sesso: il loro impatto sulla risposta clinica necessita di ulteriori indagini mirate. È importante sottolineare il bisogno della personalizzazione del trattamento con HA, con particolare enfasi sulla opportunità di un utilizzo precoce per massimizzare i benefici.

I tre studi riportati nel presente fascicolo offrono una visione integrata e indicazioni cliniche pratiche per affrontare la gestione della KOA con maggiore precisione e sicurezza. In particolare sottolineano la necessità di personalizzare il trattamento, stratificando i pazienti in base alla severità radiologica, BMI e altri fattori predittivi per ottimizzare i benefici delle terapie intra-articolari. Si conferma l'ottimo profilo di sicurezza delle terapie intra-articolari. L'acido ialuronico e il PRP si affermano come trattamenti sicuri e promettenti, in particolare nelle fasi iniziali della malattia. La gestione della KOA necessita inoltre



Alberto Migliore, MD



Sandro Tormenta, MD

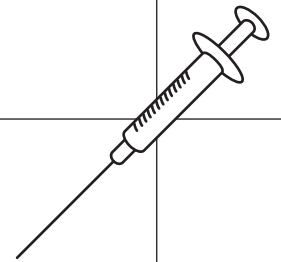
di un approccio multidisciplinare che dovrebbe includere una valutazione articolare approfondita, strategie farmacologiche e non farmacologiche e un dialogo aperto tra reumatologi, ortopedici e fisioterapisti.

Questi lavori convergono verso un messaggio chiaro: la gestione dell'osteoartrosi del ginocchio richiede un approccio tempestivo, personalizzato e basato sull'evidenza. Le iniezioni intra-articolari, se utilizzate in modo appropriato, possono rappresentare una strategia fondamentale per migliorare la qualità della vita dei pazienti e ridurre e/o dilazionare il ricorso a interventi chirurgici invasivi. La chiave del successo risiede nella selezione mirata dei pazienti e nell'adozione di protocolli standardizzati che massimizzino l'efficacia e minimizzino i rischi di insuccesso.

Alberto Migliore, MD
Sandro Tormenta, MD

Rassegna di articoli internazionali

A cura di: **Paolo Sarais, Federico Migliore**



Bone Joint J. 2024 Jun 1;106-B(6):532-539. doi: 10.1302/0301-620X.106B6.BJJ-2023-1272.R1.

Clinical efficacy of multiple intra-articular injection for hip osteoarthritis.

Lei T, Wang Y, Li M, Hua L.

Questa network meta-analisi confronta l'efficacia di varie iniezioni IA utilizzate nella gestione dell'OA dell'anca (steroidi, HA, anestetici locali e PRP) con un follow-up fino a sei mesi. Viene utilizzato un modello bayesiano a effetti casuali per valutare i confronti diretti e indiretti tra tutte le opzioni di trattamento. PubMed, Web of Science, Clinicaltrials.gov, EMBASE, MEDLINE e la Cochrane Library sono stati esaminati sino a febbraio 2023. Sono stati inclusi studi RCT che valutano l'efficacia di HA, PRP, anestetico locale, steroidi, steroidi+anestetico, HA+PRP e iniezione di soluzione salina fisiologica come placebo, per pazienti con OA dell'anca. In questa meta-analisi di 16 RCT con un totale di 1.735 partecipanti, l'iniezione di steroidi è risultata significativamente più efficace dell'iniezione di placebo sul dolore riferito a tre mesi, ma non è stata osservata alcuna differenza significativa a sei mesi. Inoltre, l'iniezione di steroidi è stata considerevolmente più efficace dell'iniezione di placebo per i risultati funzionali a tre mesi, mentre la combinazione di iniezione di HA+PRP è stata sostanzialmente più efficace a sei mesi. Le prove suggeriscono che l'iniezione di steroidi possa essere più efficace dell'iniezione di placebo per il trattamento del dolore all'anca e il ripristino dei risultati funzionali.

J Hand Surg Am. 2024 Jun;49(6):511-525. doi: 10.1016/j.jhssa.2024.02.001. Epub 2024 Mar 26.

Efficacy of Intra-Articular Corticosteroid Injection for Nonsurgical Management of Trapeziometacarpal Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.

Krez AN, Wu KA, Klifto KM, Pidgeon TS, Klifto CS, Ruch DS.

Poiché l'OA dell'articolazione trapeziometacarpale (TMC) comporta un elevato grado di compromissione nei movimenti rudimentali e fini della mano, le iniezioni IA possono essere un'opzione di trattamento. Tuttavia, poiché non ci sono linee guida basate sull'evidenza, la scelta del tipo di iniezione IA viene lasciata alla discrezione del singolo chirurgo in collaborazione con il paziente. Lo scopo del presente studio era di eseguire una revisione sistematica e una meta-analisi utilizzando studi di livello I per confrontare i risultati dopo corticosteroidi e iniezioni IA di HA o PRP per la gestione dell'OA TMC. L'ipotesi degli autori era che le iniezioni IA di corticosteroidi non fossero più efficaci di altri metodi di IA per la gestione dell'OA TMC. È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura. Sono risultati idonei per l'inclusione studi clinici randomizzati che riportavano iniezioni IA di corticosteroidi per la gestione dell'OA TMC. I 10 studi inclusi comprendevano 673 pazienti. L'età media era di $57,8 \pm 8,3$ anni, con un follow-up medio di $6,4 \pm 2,7$ mesi. Non c'era alcuna differenza significativa nei punteggi della VAS, nella forza di presa e nella forza di pizzico nei corticosteroidi e nell'HA al follow-up a breve e medio termine. Inoltre, è risultato che non c'era alcuna differenza nei punteggi del dolore della VAS a riposo al follow-up e a medio termine tra corticosteroidi e PRP. Nonostante il miglioramento a breve termine con iniezioni IA di corticosteroidi, non c'era alcuna differenza significativa nel dolore e nei risultati funzionali dopo iniezioni IA di corticosteroidi rispetto alla somministrazione di HA o PRP.

J Arthroplasty. 2024 Aug;39(8):2100-2103. doi: 10.1016/j.arth.2024.02.063. Epub 2024 Feb 27.

Role of Preoperative Intra-Articular Corticosteroid Injections on Periprosthetic Joint Infection in Total Hip Arthroplasty and Its Association With Preoperative Timing: A Single-Center Series of 5,909 Hips.

Prkić A, Peet M, Benner JL, Slot K, van der List JP, Temmerman OPP, Vos SJ.

Le iniezioni IA preoperatorie di corticosteroidi nell'articolazione dell'anca aumentano il rischio di infezione articolare periprotetica (PJI) successiva ad artroplastica totale primaria dell'anca (THA). Questo studio indaga la relazione tra la tempistica preoperatoria delle iniezioni IA di corticosteroidi e il rischio di PJI dopo THA utilizzando i dati di un singolo ospedale. Questo studio di coorte retrospettivo monocentrico ha incluso pazienti sottoposti a THA tra il 2014 e il 2020. Le cartelle cliniche sono state controllate per rilevare le iniezioni IA di corticosteroidi e la successiva PJI entro 1 anno dall'intervento. I pazienti sono stati categorizzati in gruppi in base al fatto di aver ricevuto "nessun iniezione" o "iniezione da 0 a 3 mesi", "da 3 a 6 mesi" e "> 6 mesi prima della THA". Gli hazard ratio (HR) per questi gruppi sono stati calcolati utilizzando l'analisi di regressione multivariata di Cox, corretti per potenziali fattori confondenti. In totale, sono stati identificati 4.507 pazienti (5.909 THA). Un totale di 1.581 pazienti (27%) aveva ricevuto un'iniezione prima della THA. Senza considerare il fattore temporale, non è stato notato alcun aumento del rischio di PJI a seguito di un'iniezione IA. Confrontando i gruppi specificati utilizzando l'analisi multivariata, l'iniezione di corticosteroidi entro 3 mesi dalla THA ha mostrato un aumento del rischio di PJI (HR 2,63, 95% CI 1,18-5,87, P = 0,018), ma questo effetto non è stato osservato per il gruppo "iniezione da 3 a 6 mesi" (HR 1,51, 95% CI 0,74-3,08, P = 0,264). Concludendo, le iniezioni di corticosteroidi somministrate fino a 3 mesi prima dell'intervento di protesi totale d'anca hanno aumentato il rischio di PJI entro 1 anno dall'intervento di protesi totale d'anca, con un HR di 2,63; tuttavia, le iniezioni effettuate tra 3 e 6 mesi prima dell'intervento chirurgico non hanno comportato un tasso di infezione significativamente più elevato.

Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2024;91(2):109-119. doi: 10.55095/ACHOT2024/009.

Viscosupplementation with High Molecular Weight Hyaluronic Acid for Hip Osteoarthritis: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Control Trials of the Efficacy on Pain, Functional Disability, and the Occurrence of Adverse Events.

Patel R, Orfanos G, Gibson W, Banks T, McConaghie G, Banerjee R.

L'OA dell'anca ha una prevalenza di circa il 6,4% ed è la seconda articolazione più comunemente colpita. Questa metanalisi classica valuta i risultati clinici dell'HA ad alto peso molecolare (HMWHA) IA nella gestione dell'OA dell'anca. Gli autori hanno condotto una ricerca completa su PubMed, Google Scholar e la Cochrane Library per studi randomizzati che indagassero l'efficacia dell'HMWHA nel trattamento dell'OA dell'anca. Le valutazioni della qualità e del rischio di bias sono state eseguite utilizzando lo strumento Cochrane RoB2. Per sintetizzare i dati, sono stati utilizzati la differenza media standardizzata (SMD) per valutare il sollievo dal dolore tramite la VAS e l'indice di Lequesne (LI) per valutare i risultati funzionali. Il rischio relativo (RR) è stato calcolato per valutare l'insorgenza di complicazioni. In tutto sono stati inclusi quattro studi che hanno coinvolto pazienti trattati con HMWHA e gruppi di controllo. La SMD per la VAS del dolore e l'indice di Lequesne non sono risultati statisticamente significativi. L'analisi per le complicazioni ha dimostrato un RR complessivo di 0,879 non statisticamente significativo. Infine, l'HMWHA IA nell'OA dell'anca può ridurre significativamente il dolore e migliorare il recupero funzionale rispetto alla condizione prima del trattamento. Le attuali prove disponibili indicano che l'HMWHA IA nell'OA dell'anca non aumenterebbe il rischio di eventi avversi. Tuttavia, per quanto riguarda gli outcome considerati non appare una differenza significativa tra HMWHA, la soluzione salina o altri trattamenti terapeutici, secondo quanto riportato dagli autori di questa metanalisi frequentistica.

Adv Ther. 2024 Jan;41(1):65-81. doi: 10.1007/s12325-023-02691-y. Epub 2023 Oct 30.

Health Economic Assessments of Hyaluronic Acid Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review.

Ranawat A, Guo K, Phillips M, Guo A, Niazi F, Bhandari M, Waterman B.

Esistono molteplici valutazioni economiche che confrontano gli HA IA con i FANS orali e altre misure conservative. A causa dell'ampio panorama di prove in quest'area, è importante comprendere ulteriormente i dati empirici che confrontano i prodotti HA, nonché le implicazioni economiche sulla salute che esistono tra gli HA disponibili in

commercio. Questa revisione sistematica identifica e confronta i prodotti HA disponibili in commercio negli Stati Uniti, nonché i risultati socioeconomici associati all'uso di HA per l'OA di ginocchio. È stata condotta una revisione sistematica della letteratura all'interno dei database OVID Medline, Embase, HealthStar e Cochrane EBM HTA. Gli articoli sono stati esaminati per l'idoneità ed è stato fornito un riepilogo qualitativo dei risultati in base a temi specifici: (1) studi che confrontano la sicurezza e/o l'efficacia di due o più prodotti HA nell'OA del ginocchio, (2) analisi economiche/costi dell'uso di HA nell'OA del ginocchio e (3) studi che indagano l'utilizzo delle risorse sanitarie nei pazienti trattati con HA per l'OA del ginocchio. La strategia di ricerca ha identificato 398 studi, 27 dei quali sono stati ritenuti idonei: 21 analisi economiche sanitarie con rilevanza negli Stati Uniti e sei studi testa a testa di prodotti HA disponibili negli Stati Uniti, che hanno valutato cumulativamente 5.782.156 pazienti con OA del ginocchio. Le prove dimostrano una chiara distinzione tra HA ad alto e basso peso molecolare, poiché sia le analisi di efficacia che quelle dei costi hanno fornito risultati favorevoli per le opzioni ad alto peso molecolare. In tutte le analisi dei costi tranne una, l'uso di HA era un'opzione conveniente rispetto alle cure non chirurgiche di routine, acquisite nei database amministrativi, che in genere includevano l'uso di FANS e/o corticosteroidi. L'HA ha mostrato benefici nel ritardare la necessità dell'artroplastica totale del ginocchio (TKA), riducendo l'uso di farmaci e limitando la necessità di ulteriori iniezioni di corticosteroidi. I dati evidenziano che il rapporto costo-efficacia del trattamento è migliorato quando l'HA viene utilizzato nelle fasi iniziali della malattia, al contrario di quando l'HA è usato nelle fasi avanzate di OA. Inoltre, tra gli HA, le prove di Bio-HA e Hylan G-F 20 costituivano la maggior parte della letteratura disponibile con risultati di efficacia e costi-benefici. Le prove testa a testa tra loro indicavano risultati simili sul dolore; tuttavia, Bio-HA richiedeva meno uso di paracetamolo e determinava minor numero di versamenti articolari. In conclusione, i dati disponibili sull'efficacia e sulla sicurezza, nonché le analisi economiche relative all'uso dell'HA per la gestione dell'OA di ginocchio suggeriscono vantaggi economici in questa opzione di trattamento. Dal punto di vista del sistema sanitario, la letteratura sull'HA riassume un profilo di costi favorevole, un ridotto utilizzo di oppioidi e corticosteroidi e un ritardo nella necessità di TKA nei pazienti trattati con HA.

Arthritis Care Res (Hoboken). 2024 Feb;76(2):208-224. doi: 10.1002/acr.25212.
Epub 2023 Oct 25.

Predictors of Placebo Response to Local (Intra-Articular) Therapy In Osteoarthritis: An Individual Participant Data Meta-Analysis.

Yu SP, van Middelkoop M, Deveza LA, Ferreira ML, Bierma-Zeinstra S, Zhang W, Atchia I, Birrell F, Bhagavath V, Hunter DJ.

Gli autori hanno intrapreso questo studio per valutare i potenziali predittori di risposta al placebo IA per l'OA del ginocchio/anca utilizzando i dati di singoli partecipanti (IPD) da studi esistenti. Sono stati selezionati studi RCT verso placebo che valutavano CS IA o HA pubblicati fino a settembre 2018. Sono stati acquisiti gli IPD delle caratteristiche della malattia e le misure di esito. I potenziali predittori della risposta al placebo includevano le caratteristiche dei partecipanti, la gravità del dolore, l'intervento e il disegno dello studio. La risposta al placebo è stata definita come una riduzione di almeno il 20% rispetto al dolore basale. Di 56 studi ammissibili, 6 hanno condiviso i dati e questi sono stati combinati con i 4 studi OA Trial Bank esistenti, producendo 10 studi con IPD di 621 partecipanti al placebo per l'analisi. Nella popolazione totale del placebo, al follow-up a breve termine, l'uso di anestetico locale e la guida ecografica sono stati associati a ridotte probabilità di risposta al placebo. Gli autori hanno constatato che la somministrazione di anestetici locali o la guida ecografica possono ridurre la risposta al placebo IA nel follow-up a breve termine. Al follow-up a medio termine, i partecipanti con punteggi di funzionalità basali peggiori possono avere minore probabilità di rispondere al placebo IA e la durata dello studio a medio-lungo termine può migliorare la risposta al placebo. Sono necessari ulteriori studi per corroborare questi potenziali predittori della risposta al placebo IA.

J Orthop Surg Res. 2024 May 2;19(1):274. doi: 10.1186/s13018-024-04756-2.

Effectiveness and safety of polyacrylamide hydrogel injection for knee osteoarthritis: results from a 12-month follow up of an open-label study.

Bliddal H, Beier J, Hartkopp A, Conaghan PG, Henriksen M.

Un nuovo idrogel di poliaccrilamide iniettabile (iPAAG) ha dimostrato efficacia e sicurezza sia negli studi animali che sull'uomo fino alla settimana 26 in uno studio in aperto sull'OA del ginocchio. Recentemente è stato approvato nell'Unione Europea per uso IA nei pazienti con OA del ginocchio. L'iPAAG è non tossico, non biodegradabile e

non assorbibile ed è stato utilizzato da oltre vent'anni nella medicina estetica e per il trattamento dell'incontinenza urinaria. Vengono riportati in questo studio i dati di efficacia e sicurezza a lungo termine. Questo studio multicentrico in aperto ha incluso pazienti con OA del ginocchio sintomatica e radiografica. L'end point primario era la scala WOMAC (0-100) a 13 settimane e i pazienti hanno continuato fino a 26 settimane prima di entrare in un'ulteriore fase di estensione di 26 settimane. Gli esiti di efficacia secondari includevano sottoscale di rigidità e funzionalità WOMAC, PGA e percentuale di responder OMERACT-OARSI. Gli esiti di sicurezza erano gli eventi avversi (EA). 49 partecipanti (31 donne, età media 70) hanno ricevuto un'iniezione IA ecoguidata di 6 ml di iPAAG; 46 hanno completato la fase di estensione a 52 settimane. Si è verificata una significativa riduzione del punteggio del dolore WOMAC dal basale a 52 settimane. Sono stati osservati miglioramenti sostenuti simili per la rigidità WOMAC, la funzionalità fisica e PGA. A 52 settimane il 62,2% dei pazienti ha risposto all'OMERACT-OARSI. Da 26 a 52 settimane, sono stati segnalati 8 EA, tra cui 1 EA grave (incidente cerebrovascolare) in 5 soggetti. Nessuno dei nuovi eventi avversi è stato ritenuto correlato al dispositivo. In conclusione, questo studio in aperto suggerisce benefici e sicurezza persistenti di iPAAG fino a 52 settimane dopo una singola iniezione.

Musculoskelet Surg. 2024 Jun;108(2):215-224. doi: 10.1007/s12306-024-00816-2. Epub 2024 Apr 11.

Clinical results in patients affected by moderate-severe knee osteoarthritis and treated with micro-fragmented adipose tissue: the therapeutic effects on symptomatology.

Zannoni F, Caravelli S, Russo A, Perisano C, Greco T, Baiardi A, Di Ponte M, Vocale E, Mosca M.

Il presente studio ha analizzato i potenziali benefici clinici dell'utilizzo di tessuto adiposo autologo per il trattamento di pazienti con OA del ginocchio moderata-grave. Nel 2021, un totale di 50 ginocchia, affette da OA del ginocchio moderata-grave, sono state trattate con un'iniezione IA di tessuto adiposo sottocutaneo microframmentato. I pazienti sono stati sottoposti al questionario KOOS prima dell'operazione e un anno dopo e al punteggio del dolore VAS al tempo 0, 3, 6, 12 mesi. Dei 50 pazienti trattati, 2 pazienti sono stati esclusi dallo studio. Dei restanti 48 pazienti, sono stati ottenuti miglioramenti in tutte le sottoclassi di KOOS. In particolare, il punteggio VAS dimostra che i miglioramenti sono più considerevoli a partire dal 3° mese dopo l'intervento chirurgico. I risultati ottenuti dagli autori in questo studio mostrano la sicurezza e il potenziale beneficio dell'uso di tessuto adiposo microframmentato autologo su persone affette da OA del ginocchio moderata-grave.

J Ultrasound Med. 2024 Aug;43(8):1401-1412. doi: 10.1002/jum.16462. Epub 2024 Apr 6.

Ultrasound-Guided Vs Non-Guided Prolotherapy for Internal Derangement of Temporomandibular Joint. A Randomized Clinical Trial.

Alhaj Kheder MB, Kandil NM, El-Ghareeb T, Abdel Aziz OM, Zeitoun R.

Questo studio clinico randomizzato confronta le iniezioni ecoguidate di destrosio al 10% rispetto a quelle non ecoguidate in pazienti affetti da alterazione dell'articolazione temporo-mandibolare (ATM). La popolazione dello studio includeva 22 pazienti e 43 ATM affetti da click doloroso dell'ATM unilaterale o bilaterale, con dislocazione del disco con riduzione (DDWR) dimostrato dalla RMN, refrattario o fallito dopo trattamento conservativo. I pazienti sono stati divisi casualmente in due gruppi (gruppi non ecoguidati ed ecoguidati). La procedura prevedeva l'iniezione di 2 mL di soluzione di una miscela di 0,75 mL di soluzione salina allo 0,9%, 0,3 mL di lidocaina al 2% e 0,75 mL di destrosio al 10% utilizzando un ago da 25 G IA e un'iniezione intramuscolare di 1 mL nel muscolo massetere nel punto più dolente. LA VAS del dolore è stata utilizzata per confrontare l'intensità del dolore articolare in quattro periodi diversi, a partire dalla pre-iniezione, 1, 2 e 6 mesi dopo l'iniezione. Ventidue pazienti, 5 maschi (n = 5/22, 22,7%) e 17 femmine (n = 17/22, 77,2%) sono stati inclusi in questo studio. L'età media era di 27,3 ± 7,4 anni per il gruppo non ecoguidato e 24,3 ± 6,9 per il gruppo ecoguidato. L'iniezione di destrosio ha ridotto l'intensità del dolore nel tempo con un miglioramento statisticamente significativo a 2 e 6 mesi in entrambi i gruppi. Non c'era alcuna differenza statisticamente significativa nella valutazione della VAS del dolore tra entrambi i gruppi. In conclusione, l'iniezione IA di destrosio al 10% per pazienti con click doloroso e DDWR ha determinato una riduzione dell'intensità del dolore sia nel gruppo ecoguidato che in quello non ecoguidato con un significativo miglioramento sintomatico nel tempo in entrambi i gruppi. La guida ecografica ha consentito una localizzazione anatomica accurata e una procedura sicura con una singola iniezione articolare.

BMC Musculoskelet Disord. 2024 Feb 21;25(1):164. doi: 10.1186/s12891-024-07200-y.

Evaluation of single and multiple hyaluronic acid injections at different concentrations with high molecular weight in the treatment of knee osteoarthritis.

Safali S, Ertaş ES, Özdemir A, Catakli D.

Questo studio confronta l'efficacia di una singola iniezione IA ad alto peso molecolare (HMW) (2 mL/60 mg) e di una tripla bassa dose di HMW (2 mL/30 mg) di HA in pazienti con KOA valutando i parametri di funzionalità e dolore per 12 mesi. In questo studio clinico retrospettivo monocentrico sono stati inclusi 128 pazienti. I pazienti del Gruppo I (n=64) hanno ricevuto triple iniezioni di HA da 30 mg (SEMICAL®) con intervalli di una settimana, mentre i pazienti del Gruppo II (n=64) hanno ricevuto una singola iniezione di HA da 60 mg (SEMICAL®). Sono stati registrati i punteggi di Lequesne Index, WOMAC e VAS per valutare il dolore e la funzionalità durante un periodo di 12 mesi. Non c'era alcuna differenza significativa nelle caratteristiche demografiche dei pazienti. I risultati indicano che i valori di WOMAC, VAS e Lequesne Index durante le visite di follow-up hanno mostrato una diminuzione, il che indica un miglioramento delle condizioni cliniche. In particolare, i punteggi erano significativamente più favorevoli con l'iniezione tripla di HA da 30 mg rispetto all'iniezione singola di HA da 60 mg. Gli autori concludono che la tripla iniezione a basso dosaggio di HMW HA è più efficace nel migliorare i punteggi WOMAC, VAS e i valori di Lequesne Index rispetto a una singola iniezione ad alto dosaggio.

Sci Rep. 2024 Feb 1;14(1):2665. doi: 10.1038/s41598-024-51410-2.

Intra-articular injection of bone marrow aspirate concentrate (mesenchymal stem cells) in KL grade III and IV knee osteoarthritis: 4 year results of 37 knees.

Pabinger C, Lothaller H, Kobinia GS.

Le terapie di iniezioni IA di cellule sono sempre più utilizzate e i risultati del concentrato di aspirato di midollo osseo (BMAC) mostrano risultati incoraggianti a breve e medio termine, e forse superiori all'HA e al PRP. La maggior parte degli studi descrive pazienti con OA da lieve a moderata e i risultati dei pazienti con OA con grado KL III e IV del ginocchio sono limitati a valutazioni a breve termine. Quindi, lo scopo di questo studio prospettico era di indagare l'esito a medio termine delle iniezioni di BMAC in pazienti con grave OA del ginocchio. Il BMAC è stato estratto dalla cresta iliaca in posizione supina in analgesedazione e iniettato nelle ginocchia con OA dei pazienti. I pazienti sono stati seguiti per 4 anni. WOMAC, IKDC, SF 36 e "la distanza percorsa a piedi" sono stati misurati in un totale di 37 partecipanti. Si è verificato un miglioramento di IKDC e WOMAC dal primo anno in poi e un miglioramento significativo a partire dal secondo anno fino al follow-up di medio termine. L'IKDC è aumentato significativamente da 56 ± 12 (intervallo 34-81) a 73 ± 13 (intervallo 45-100). La scala WOMAC è diminuita significativamente da 40 ± 23 (intervallo 6-96) a 18 ± 18 (intervallo 0-67). 35 ginocchia su 37 sono migliorate per quanto riguarda il punteggio IKDC e WOMAC dal primo all'ultimo follow-up. Non è stata impiantata alcuna protesi. È stata condotta un'analisi statistica elaborata per escludere covariate e fattori confondenti (età, tempo, BMI, ...). In sintesi, questo è il primo studio sulle iniezioni di BMAC in 37 ginocchia affette da OA con un follow-up di 4 anni che mostra miglioramenti significativi nei punteggi IKDC e WOMAC, con un tasso di successo del 95% e un miglioramento significativo della distanza percorsa a piedi.

Cell Transplant. 2024 Jan-Dec;33:9636897231221882. doi: 10.1177/09636897231221882.

Safety and Tolerability of Intra-Articular Injection of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells GXPC1 in 11 Subjects With Knee Osteoarthritis: A Nonrandomized Pilot Study Without a Control Arm.

Chen CF, Chen YC, Fu YS, Tsai SW, Wu PK, Chen CM, Chen WM, Wu HH, Lee CH, Chang CL, Lin PC, Kao YC, Chen CH, Chuang MH.

Il presente studio determina il profilo di sicurezza delle cellule staminali mesenchimali allogene di derivazione adiposa (ADSC) GXPC1 iniettate IA in soggetti con KOA e il suo risultato preliminare di efficacia. Lo studio di fase I 3 + 3 è stato progettato su due coorti con dosi scalari: dose bassa ($6,7 \times 10^6$ GXPC1, N = 5) e dose alta (4×10^7 GXPC1, N = 6). L'endpoint primario era la sicurezza, che è stata valutata registrando gli eventi avversi durante lo studio; gli endpoint secondari includevano il punteggio WOMAC totale e le relative sottoscale del dolore, della rigidità e della funzionalità, la VAS per il dolore e SF-12. Il trattamento con GXPC1 è risultato sicuro dopo 1 anno di follow-up senza che siano stati osservati eventi avversi gravi correlati al trattamento. Rispetto al basale, i soggetti sia nelle coorti a basso dosaggio che in quelle ad alto dosaggio hanno dimostrato un miglioramento del dolore e della funzionalità del ginocchio dopo aver ricevuto il trattamento con GXPC1. In generale, la variazione netta del

dolore e della funzionalità del ginocchio era migliore nei soggetti che ricevevano GXPC1 ad alte dosi. Sebbene questo studio abbia incluso un numero limitato di soggetti senza braccio placebo, ha dimostrato che l'iniezione IA di ADSC è sicura e ben tollerata. Tuttavia, per l'efficacia clinica è necessario uno studio su scala più ampia con un controllo appropriato.

Int J Pharm. 2024 Feb 15;651:123754. doi: 10.1016/j.ijpharm.2023.123754. Epub 2023 Dec 30.

Nanocrystal-chitosan particles for intra-articular delivery of disease-modifying osteoarthritis drugs.

Morici L, Gonzalez-Fernandez P, Jenni S, Porcello A, Allémann E, Jordan O, Rodríguez-Nogales C.

L'OA è la malattia articolare cronica più comune e un importante problema sanitario dovuto alla mancanza di trattamenti efficaci. Ciò è principalmente correlato alla natura locale e degenerativa della malattia. La cartogenina è stata recentemente segnalata come un farmaco per l'OA capace di modificare la malattia e promuovere la riparazione della cartilagine, ma il suo effetto terapeutico è ostacolato dalla sua bassissima solubilità. Pertanto, è stato progettato un esclusivo sistema di somministrazione IA di particelle di nanocristalli-chitosano per il trattamento dell'OA che unisce le seguenti tecniche di formulazione: riduzione nanometrica di un farmaco mediante macinazione a umido ed essiccazione a spruzzo. La formulazione intermedia (nanocristalli di cartogenina) ha aumentato la solubilità e i tassi di dissoluzione della cartogenina. Il sistema di somministrazione finale del farmaco consisteva in una polvere di microsfere facilmente risospensibile e pronta all'uso per iniezione IA. Le microsfere di chitosano caricate positivamente con una dimensione media di circa 10 µm hanno agito come sistema di somministrazione di farmaci madre per nanocristalli di cartogenina in un'iniezione IA simulata. Le microsfere hanno mostrato un'adeguata stabilità e un profilo di rilascio controllato nel liquido sinoviale e non risultano tossiche per i sinoviociti umani. Le capacità di ritenzione della cartilagine delle microsfere sono state esplorate anche ex vivo utilizzando la cartilagine. Questo sistema di somministrazione dei farmaci sembra promettente per il passaggio alle fasi precliniche nella terapia dell'OA e per l'aumento della produzione su larga scala.

J Back Musculoskelet Rehabil. 2024;37(3):629-639. doi: 10.3233/BMR-230097

Different doses of hyaluronic acid injections in patients with knee osteoarthritis: A multicenter, randomized, prospective, single-blind, clinical study.

Diracoglu D, Sezikli S, Dernek B, Yildirim MA, Sen El.

L'obiettivo del presente studio è di confrontare diverse dosi di iniezioni lineari di HA ad alto peso molecolare (HMW) tra pazienti con OA del ginocchio. Cento pazienti sono stati inclusi in questo RCT, in singolo cieco e divisi casualmente in tre gruppi di iniezioni a base di HA. Il primo gruppo ha ricevuto 5 iniezioni settimanali di HA da 20 mg, il secondo gruppo ha ricevuto 3 iniezioni settimanali di HA da 32 mg e il terzo gruppo ha ricevuto una singola iniezione di HA da 48 mg. I pazienti sono stati valutati all'inizio, 1, 3 e 6 mesi dopo l'ultima iniezione per dolore, rigidità e funzionalità utilizzando la scala VAS del dolore e il questionario WOMAC. Sono stati inoltre valutati la qualità della vita, la valutazione globale del paziente e i punteggi del test Timed Up and Go (TUG). Si è verificato un miglioramento significativo nei punteggi WOMAC, VAS-dolore, qualità della vita, valutazione globale del paziente e test TUG in tutti i punti temporali di follow-up. Tuttavia, i gruppi non hanno mostrato significative differenze inter-gruppo nei punteggi WOMAC, VAS del dolore e valutazione globale del paziente in nessun punto di follow-up. Gli autori hanno concluso, in base ai risultati che le iniezioni IA di diverse dosi di HA HMW lineare possono migliorare il dolore, la rigidità, la funzionalità e la qualità della vita nei pazienti affetti da OA del ginocchio in un periodo di sei mesi.

Int Orthop. 2024 Mar;48(3):683-692. doi: 10.1007/s00264-023-05983-8. Epub 2023 Sep 23.

Intra-articular injection of tranexamic acid in patients with haemophilia arthritis: retrospective controlled study in total knee arthroplasty.

Xiang SC, Shen SN, Wang R, Wang ZM, Jin ZK, Su H, Tong PJ, Lv SJ.

L'artroplastica totale del ginocchio è la principale soluzione di trattamento dell'artrite emofilica avanzata di ginocchio. A causa della particolarità dell'emofilia, la gestione del sangue è il fulcro del periodo perioperatorio per i pazienti emofiliaci. Questo studio indaga l'effetto clinico e la sicurezza dell'iniezione IA di acido tranexamico

nei pazienti emofilici. Questo è uno studio retrospettivo. I pazienti sono stati suddivisi in un gruppo trattato con acido tranexamico (n=30) e un gruppo trattati con acido non tranexamico (n=29). La perdita di sangue totale, la perdita di sangue intraoperatoria, l'emocromo completo, la quantità totale di utilizzo del fattore VIII della coagulazione (FVIII), i biomarcatori della coagulazione, i biomarcatori infiammatori, l'ampiezza di movimento del ginocchio, la funzionalità dell'articolazione del ginocchio, lo stato del dolore, il tasso di complicanze e la soddisfazione del paziente sono stati valutati e confrontati a un follow-up medio di 16 mesi. L'iniezione di acido tranexamico nella cavità articolare del ginocchio può ridurre efficacemente la perdita di sangue nascosta e la perdita di sangue totale e ridurre i biomarcatori di infiammazione postoperatoria precoce del paziente, lo stato del dolore e il gonfiore degli arti. Pertanto, il paziente può ottenere una migliore gamma di movimento dopo l'artroplastica totale del ginocchio. A lungo termine, in termini di funzionalità articolare e soddisfazione chirurgica, non ci sono differenze statisticamente significative. Inoltre, non ci sono differenze statisticamente significative tra i due gruppi di pazienti in termini di quantità totale di utilizzo di FVIII, durata del ricovero e spese di ospedalizzazione. In conclusione, nei pazienti con emofilia, l'iniezione IA di acido tranexamico durante l'artroplastica totale del ginocchio può ridurre efficacemente la perdita di sangue postoperatoria, i livelli di infiammazione postoperatoria precoce, il dolore e il gonfiore degli arti e consentire ai pazienti di ricevere esercizi di riabilitazione di qualità superiore per ottenere una migliore funzionalità articolare. Il presente studio sembra confermare gli studi precedenti che hanno dimostrato l'efficacia delle iniezioni IA di TXA nel ridurre la perdita di sangue postoperatoria in pazienti emofilici sottoposti a TKA.

J Neurosurg Sci. 2024 Jun;68(3):294-300. doi: 10.23736/S0390-5616.22.05581-3.
Epub 2022 Jun 28.

Comparison between intra-articular and combined intra- and periarticular sacroiliac injection: a prospective randomized controlled clinical trial.

Tantawy MF, Nazim WM.

La disfunzione dell'articolazione sacroiliaca è una delle cause più comuni di lombalgia. Lo scopo dello studio è stato determinare se l'iniezione combinata (intra e periarticolare) dell'articolazione sacroiliaca fornisca un maggiore sollievo del dolore rispetto all'iniezione IA. Questo è uno studio randomizzato controllato tra due gruppi. Il primo gruppo ha coinvolto 30 pazienti trattati con iniezione combinata (intra- e periarticolare) di una miscela di metilprednisolone acetato 40 mg e anestetico locale nell'articolazione sacroiliaca sintomatica. Il secondo gruppo (30 pazienti) ha ricevuto la stessa miscela solo per via IA. È stato eseguito un blocco diagnostico in tutti i casi. Tutti i pazienti non avevano risposto al trattamento medico prima di procedere alla procedura di iniezione. In oltre 6 mesi di follow-up, si sono verificati miglioramenti statisticamente significativi nei pazienti che hanno ricevuto un'iniezione combinata dell'articolazione sacroiliaca secondo la scala VAS del dolore rispetto al gruppo solo IA. Confrontando i due gruppi, c'era una differenza significativa nella VAS al primo mese dopo la procedura (P 0,010), e a 6 mesi (P 0,007). Non c'era una differenza significativa nella pre-VAS e nell'immediata post-VAS (una settimana dopo la procedura). Non sono state segnalate complicazioni dopo la procedura. Concludendo, sebbene entrambi i gruppi forniscano un sollievo dal dolore statisticamente significativo, i pazienti che hanno ricevuto un'iniezione combinata nell'articolazione sacroiliaca hanno un miglioramento clinico significativamente maggiore rispetto a coloro che hanno ricevuto solo un'iniezione IA.

JAMA Netw Open. 2024 May 1;7(5):e2410134. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.10134.

Intra-Articular Platelet-Rich Plasma Injection After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Randomized Clinical Trial.

Ye Z, Chen H, Qiao Y, Wu C, Cho E, Wu X, Li Z, Wu J, Lu S, Xie G, Dong S, Xu J, Zhao J.

Gli effetti del PRP sui risultati clinici della ricostruzione del LCA sono controversi. L'obiettivo del presente studio è confrontare i risultati soggettivi e la maturità dell'innesto nei pazienti sottoposti a LCA con e senza iniezione IA di PRP postoperatoria. Questo RCT in cieco per chirurgo e investigatore ha incluso pazienti trattati presso un centro medico nazionale in Cina di età compresa tra 16 e 45 anni e programmati per sottoporsi a ricostruzione di LCA. I partecipanti sono stati arruolati tra il 21 marzo 2021 e il 18 agosto 2022 e sono stati seguiti per 12 mesi. I partecipanti sono stati randomizzati 1:1 al gruppo PRP (n = 60), che ha ricevuto 3 dosi di iniezione IA postoperatoria di PRP a intervalli mensili, o al gruppo di controllo (n = 60), che non ha ricevuto iniezioni di PRP. Entrambi i gruppi avevano lo stesso programma di follow-up. Il risultato primario era il punteggio medio per le 4 sottoscale del KOOS4 a 12 mesi

dall'intervento. Gli esiti secondari erano gli esiti riferiti dai pazienti, la maturità dell'innesto (documentata da RMN) e gli esami fisici a 3, 6 e 12 mesi. Tra i 120 partecipanti randomizzati (età media 29,0 anni; 84 maschi), 114 (95%) sono stati disponibili per l'analisi degli esiti. I punteggi KOOS4 medi a 12 mesi erano 78,3 nel gruppo PRP e 76,8 nel gruppo di controllo. Gli esiti secondari non erano diversi in modo statisticamente significativo tra i 2 gruppi, fatta eccezione per il livello di sport e ricreazione e la maturità dell'innesto a 6 mesi. Gli eventi avversi correlati all'intervento includevano dolore nel sito di iniezione e gonfiore del ginocchio dopo l'iniezione. In conclusione, gli autori hanno constatato che in questo studio clinico su pazienti sottoposti a ACLR, l'aggiunta di un'iniezione IA postoperatoria di PRP non ha determinato un miglioramento superiore dei sintomi e della funzionalità del ginocchio a 12 mesi rispetto a nessuna iniezione postoperatoria. Sono necessari ulteriori studi per determinare le indicazioni appropriate per il PRP nei disturbi muscoloscheletrici.

J Orthop Surg Res. 2024 May 8;19(1):284. doi: 10.1186/s13018-024-04736-6.

The varying clinical effectiveness of single, three and five intraarticular injections of platelet-rich plasma in knee osteoarthritis.

Zhuang W, Li T, Li Y, Zhang Y, Gao J, Wang X, Ding Q, Li W.

L'obiettivo dello studio è stato indagare in pazienti con OA di ginocchio le variazioni nell'efficacia della somministrazione IA di PRP mediante iniezioni singole, triple o quintuple. Centoventi pazienti con OA di ginocchio di grado KL I-III sono stati assegnati in modo casuale a tre gruppi: gruppo PRP1, che ha ricevuto una singola iniezione; gruppo PRP3, che ha ricevuto tre iniezioni di PRP a distanza di una settimana; gruppo PRP5, che ha ricevuto cinque iniezioni di PRP a distanza di una settimana. Le condizioni dei pazienti sono state valutate utilizzando la VAS del dolore e la WOMAC-VA3.1 all'inizio e a 6, 12, 24 e 52 settimane di follow-up. Del totale dei partecipanti, 106 pazienti (30 maschi e 76 femmine) hanno completato lo studio. La misura di esito primaria, il punteggio del dolore WOMAC, ha registrato miglioramenti significativi in tutti i gruppi rispetto ai livelli pre-trattamento. Tuttavia, l'applicazione di 3 e 5 iniezioni di PRP è stata sostanzialmente più efficace di quella di una singola iniezione nel ridurre il dolore e la rigidità al ginocchio, nonché nel migliorare la funzionalità fisica nei pazienti con KOA. Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente discernibile tra PRP3 e PRP5 a tutti gli intervalli di follow-up e non vi è stata alcuna differenza discernibile nemmeno tra 3 e 5 iniezioni di PRP. Si sono verificati lievi effetti collaterali in tutti e tre i gruppi. Gli autori concludono che la somministrazione di 3 o 5 iniezioni di PRP è sicura e sostanzialmente più efficace delle singole iniezioni, riducendo significativamente il dolore al ginocchio, migliorando la rigidità articolare e migliorando la funzionalità fisica nei pazienti con OA al ginocchio di grado KL I-III. Non avendo osservata alcuna differenza significativa nell'efficacia di 3 o 5 iniezioni, gli autori raccomandano di utilizzare 3 iniezioni di PRP nel trattamento di pazienti con OA al ginocchio di grado I-III.

BMC Musculoskelet Disord. 2024 Feb 21;25(1):164. doi: 10.1186/s12891-024-07200-y.

Evaluation of single and multiple hyaluronic acid injections at different concentrations with high molecular weight in the treatment of knee osteoarthritis.

Safali S, Ertaş ES, Özdemir A, Catakli D.

Sebbene i FANS e altri analgesici siano opzioni di trattamento utilizzate di routine nella OA di ginocchio, i potenziali effetti delle iniezioni IA tra cui l'HA sono stati dimostrati anche da vari studi. Tuttavia, pochi studi confrontano l'efficacia di una singola dose elevata ad alto peso molecolare (HMW) con una triplice bassa dose di HMW. Questo studio confronta l'efficacia di una singola iniezione IA ad alto peso molecolare (HMW) (2 mL/60 mg) e di una tripla dose bassa di HMW (2 mL/30 mg) di HA in pazienti con KOA valutando i parametri di funzionalità e dolore per 12 mesi. Questo studio clinico retrospettivo monocentrico ha coinvolto 128 pazienti. I pazienti del Gruppo I (n=64) hanno ricevuto tre iniezioni di HA da 30 mg (SEMICAL®) con intervalli di una settimana, mentre i pazienti del Gruppo II (n=64) hanno ricevuto una singola iniezione di HA da 60 mg (SEMICAL®). Sono stati registrati i punteggi di Lequesne Index, WOMAC e VAS per valutare il dolore e la funzionalità durante un periodo di 12 mesi. Non risultava alcuna differenza significativa nelle caratteristiche demografiche dei pazienti. I risultati degli autori indicano che i valori di WOMAC, VAS e Lequesne Index durante le visite di follow-up mostrano una diminuzione, che indica un miglioramento delle condizioni cliniche. In particolare, i punteggi erano significativamente più favorevoli con le iniezioni di HA da 30 mg rispetto alla singola iniezione di HA da 60 mg. Questo studio suggerisce che 3 iniezioni a basso dosaggio di HMW HA è più efficace nel migliorare i punteggi WOMAC, VAS e i valori di Lequesne Index rispetto a una singola iniezione ad alto dosaggio.

Knee. 2024 Mar;47:102-111. doi: 10.1016/j.knee.2024.01.007. Epub 2024 Feb 15.

Gait kinematics of osteoarthritic knees after intra-articular viscosupplementation: A double-blinded randomized controlled trial.

Metsavaht L, Leporace G, Crespo B, Gonzalez F, Pereira MM, Guadagnin EC, Chahla J, Franciozi CE, Luzo MVM.

L'utilizzo di questionari soggettivi per valutare il trattamento conservativo nell'OA del ginocchio può presentare delle sfide nell'identificazione delle differenze dovute a un potere statistico inadeguato. Strumenti oggettivi, come l'analisi cinematica tridimensionale (3D), sono metodi accurati e riproducibili. Tuttavia, non sono stati pubblicati studi di alta qualità che valutassero gli effetti della VS. Pertanto, l'obiettivo dello studio era valutare la cinematica dell'andatura di pazienti con OA avanzata del ginocchio dopo VS. Quarantadue pazienti sono stati randomizzati a ricevere VS o iniezione di soluzione salina (placebo). Sono stati sottoposti ad analisi cinematica dell'andatura 3D prima e a 1, 6 e 12 settimane dopo il trattamento e sono stati determinati gli angoli della fase di appoggio del ginocchio. I pazienti e il team sanitario responsabile della raccolta, elaborazione e analisi dei dati erano all'oscuro dell'assegnazione del gruppo. I confronti tra i gruppi sono stati condotti utilizzando modelli misti lineari. Rispetto al placebo, il gruppo VS ha aumentato l'estensione massima del ginocchio ($3,2^\circ$ (0,7-5,7)) e ha ridotto la flessione massima del ginocchio ($-3,6^\circ$ (-6,1 a -1,2)) sul piano sagittale a 1 settimana. A 6 settimane, il gruppo VS ha sostenuto una flessione massima del ginocchio ridotta ($-2,6^\circ$ (-5,2 a 0,0)). Sul piano assiale, il gruppo VS ha dimostrato un aumento della rotazione interna massima a 12 settimane ($3,9^\circ$ (0,3 a 7,7)). Il gruppo VS ha mostrato un tempo di appoggio su una gamba ridotto a 1 settimana e un tempo di appoggio totale aumentato a 12 settimane. Il VS ha portato a miglioramenti cinematici a breve e lungo termine nei piani sagittale e assiale, portando a un modello di andatura più vicino a quello osservato in individui con ginocchia OA meno gravi.

Pain Physician. 2024 Jan;27(1):E45-E53.

Co-treatment with Oral Duloxetine and Intraarticular Injection of Corticosteroid plus Hyaluronic Acid Reduces Pain in the Treatment of Knee Osteoarthritis.

Li D, Hang R, Meng L, Zhao Z, Zhao C, Luo F.

In questo studio prospettico, randomizzato, in aperto e cieco, gli autori hanno valutato l'efficacia del co-trattamento con duloxetina orale e iniezione IA di HA e corticosteroide (CS) in pazienti con OA del ginocchio. L'ipotesi è che un'iniezione IA di CS+HA combinata con duloxetina possa ottenere una gestione del dolore superiore a quella di un'iniezione IA di CS+HA da sola in pazienti sintomatici affetti da OA di ginocchio.

Un totale di 150 pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere duloxetina combinata con un'iniezione IA (n = 75) o la sola iniezione IA (n = 75). Tutti i pazienti sono stati seguiti per 24 settimane. L'esito primario era la variazione nei punteggi medi del dolore settimanale e nelle 24 ore. Gli esiti secondari includevano la percentuale di pazienti con una riduzione del dolore $\geq 30\%$ o $\geq 50\%$, WOMAC score, valutazioni del Patient Global Impression Improvement (PGI-I), di ansia e depressione (HADS) e gli eventi avversi (EA). I pazienti nel gruppo sperimentale hanno avuto un miglioramento significativamente maggiore nella variazione della media settimanale dei punteggi medi del dolore delle 24 ore, della gravità del dolore BPI e WOMAC all'endpoint dello studio. Una percentuale significativamente maggiore di pazienti nel gruppo sperimentale ha valutato PGI-I di ≤ 2 e $\geq 50\%$ di riduzione del dolore a 24 settimane. Non c'era alcuna differenza nella percentuale di pazienti con una riduzione del dolore $\leq 30\%$, nei punteggi HADS o nella frequenza di AE tra i 2 gruppi. L'efficacia e la sicurezza sono state esaminate solo fino a 24 settimane dopo il trattamento e non è stato eseguito un follow-up a lungo termine come hanno fatto la maggior parte degli studi precedenti. Il dosaggio ottimale di duloxetina, così come di HA di, dovrebbe essere indagato in studi futuri. Gli autori concludono che, i pazienti che hanno ricevuto un trattamento concomitante di duloxetina orale e iniezioni IA (HA+CS) hanno riscontrato un notevole miglioramento del dolore e della funzionalità del ginocchio rispetto a coloro che hanno ricevuto una sola un'iniezione IA.

Jt Dis Relat Surg. 2024 Jan 1;35(1):138-145. doi: 10.52312/jdrs.2023.1403. Epub 2023 Nov 23.

Effectiveness of gonarthrosis treatment via intra-articular injections of linear vs. cross-linked hyaluronic acids.

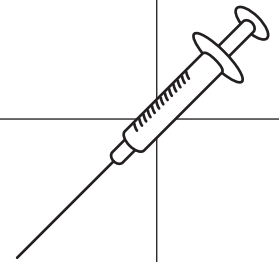
Yılmaz S, Kurt M, Kekeç AF(1), Yıldırım A.

Lo studio confronta i risultati di una dose singola di HA reticolato e il regime lineare di tre dosi di iniezioni di HA al ginocchio tra pazienti con KOA. Questo studio retrospettivo monocentrico è stato condotto su 60 pazienti (47 donne, 13 uomini; età media: $57,9 \pm 4,29$ anni;) con KOA di grado 2 o 3 di Kellgren-Lawrence. I pazienti sono stati sottoposti

a trattamenti di iniezione IA di HA reticolato (n=30) o HA lineare (n=30). I pazienti sono stati valutati prima delle iniezioni, a tre e sei mesi dopo. I due gruppi sono stati confrontati per quanto riguarda il WOMAC e l'Oxford Knee Score. Entrambe le iniezioni hanno determinato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al basale sia nel WOMAC che nell'Oxford Knee Score a tre e sei mesi. Non c'era alcuna distinzione degna di nota nella variazione dei punteggi WOMAC tra i due tipi di iniezione. Tuttavia, è stata osservata una discrepanza degna di nota nell'aumento dell'Oxford Knee Score tra i pazienti che hanno ricevuto iniezioni al ginocchio cross-linkate rispetto a quelli che hanno ricevuto iniezioni di HA lineare, dovuto ad un aumento significativo nel primo gruppo. Dai risultato si è concluso che il vantaggio della somministrazione di una dose singola di HA cross-linkate, rispetto al regime di tre dosi richiesto per l' HA lineare, si traduce in tempi e costi ridotti. Inoltre, questo approccio riduce al minimo il disagio associato all'iniezione sperimentato dai pazienti, trattandosi della somministrazione di una dose singola.

Abstracts ISIAT

A cura di: **Alberto Migliore, Paolo Mario Sarais**



Il trattamento delle patologie tendinee, confronto di non inferiorità tra acido ialuronico multifrazionale di ultima generazione e PRP

Giancarlo Rando

S.C. Recupero e Riabilitazione Funzionale A.S.L. CN2 Alba – Bra
Ospedale Michele e Pietro Ferrero, Verduno CN

Il ruolo del PRP e dell'acido ialuronico nelle tendinopatie. Le piastrine contengono interleuchine e citochine e molteplici fattori di crescita, tra i principali: PDGF (Platelet Derived Growth Factor), EGF (Epidermal Growth Factor), TGF (Transforming Growth Factor), VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), FGF (Fibroblasts Growth Factor) tutti con la proprietà di favorire la riparazione e la rigenerazione. Nei tendini il PRP stimolerebbe la riparazione e la proliferazione di: fibroblasti, cellule endoteliali, tenociti, del collagene di tipo I e III. Nei tendini l'acido ialuronico svolge un ruolo di protezione grazie alle sue particolari proprietà viscoelastiche, inoltre determina l'inibizione delle interleukine e l'aumento della vitalità e della proliferazione dei tenociti, così come l'aumento della produzione di collagene del tipo I. Nelle tendinopatie la riduzione dell'HA determina la compromissione della funzione del tendine. La somministrazione di HA ripristina le proprietà viscoelastiche, migliora la risposta antinfiammatoria, l'attivazione dei fattori biologici, la riduzione dell'apoptosi, il ripristino dell'elasticità, apparentemente e solo in parte la neovascolarizzazione (Vascular Endothelial Growth Factor) e l'incremento del collagene del IV tipo, l'immediata regressione del dolore, la migliore funzione contrattile muscolare ed una rapida ripresa.

Materiali e metodi: Sono stati presi in esame 22 pazienti maschi di età compresa tra 20 e 55 anni con patologia sintomatica del tendine d'Achille (16) e del tendine rotuleo (6) da almeno 3 mesi, confermata dall'esame ecografico, refrattaria all'assunzione di FANS e integratori nutraceutici, con indice del dolore NRS > 5, che lamentavano una compromissione funzionale e delle qualità della vita (lavoro e sport). Tra i criteri di inclusione sono stati compresi: abitudini/attività lavorativa con calzature non idonee, una pratica sportiva amatoriale o agonistica, la persistenza della tendinopatia da almeno tre mesi, l'insuccesso di altre terapie fisiche effettuate (laserterapia, ultrasuoni, TECAR-terapia, mesoterapia), assenza di deformità gravi del piede. Nei criteri di esclusione sono stati considerati: BMI > 32, precedenti infiltrazioni con steroidi, l'assunzione di FANS, comorbidità come diabete mellito e neuropatie periferiche, precedenti lesioni/rotture del tendine. La visita clinico-funzionale è stata basata sui cardini principali dell'approccio: anamnesi generale e specifica, anamnesi sportiva/lavorativa, indagine sulle calzature abituali, la valutazione funzionale, il rilevamento del dolore con la scala NRS 11, l'esame baropodometrico computerizzato (presso un'officina ortopedica), l'esame ecografico, l'acquisizione del consenso informato. Quando già in possesso dei pazienti ed esibito, si è presa visione dell'esame RMN. NRS 11 Indicatori: VISA – Achille, VISA – Rotuleo, Heidelberg Sport Activity Score (solo sportivi), EQ – 5D – 5L, la regressione dei segni clinici (edema, rigidità, dolore alla palpazione, iperemia, termotatto), le modificazioni US, l'assunzione di FANS. Il Follow up è stato seguito per 30, 60, 90 giorni. È stato impostato un trattamento integrato comprendente: onde d'urto focali, prescrizione di ortesi plantare personalizzata, terapia infiltrativa intratendinea ed intralesionale ecoguidata con PRP + dry needling, o terapia infiltrativa peritendinea o intratendinea con acido ialuronico, crioterapia, terapia riabilitativa secondo il protocollo di Alfredson ed esercizio terapeutico conoscitivo.

Il PRP, prodotto dal Servizio Trasfusionale Ospedaliero, è stato processato in 3 dosi da 3 ml di solo piastrine, privo di leucociti, concentrazione finale delle piastrine 6x – 8x, l'acido ialuronico impiegato è stato un dispositivo iniettabile basato su una soluzione fisiologica tamponata di acido ialuronico sale sodico 1,6%, multifrazionato costituito da 5 frazioni a peso molecolare progressivo di ultima generazione, con provate proprietà viscoelastiche e bioinduttive.

I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi in base al tipo di infiltrazione eseguita: Gruppo A (12): 1 infiltrazione ecoguidata intratendinea di una fiala di 3 ml di PRP ogni 3 settimane Gruppo B (10): 1 infiltrazione ecoguidata peritendinea di acido ialuronico ogni 2 settimane. La procedura e il protocollo di esecuzione delle infiltrazioni con PRP hanno previsto: anestesia locale sottocutanea con mepivacaina 3% 1 fl, dry needling con ecoguida con 5-7

scarificazioni intratendinee longitudinali a ventaglio, l'infiltrazione ecoguidata e con power doppler, intratendinea e intralesionale del PRP, immediato riposo supino per 15', bendaggio compressivo e di scarico (solo per il tendine d'Achille), eventuale borsa di ghiaccio, riposo per le successive 48-72 ore, borsa di ghiaccio (astensione dall'assunzione di FANS e steroidi per il controllo del dolore), eventuale uso di stampelle dopo 1 settimana dalla prima infiltrazione inizio del protocollo riabilitativo, successivi trattamenti infiltrativi dopo 3 e dopo 6 settimane dal primo, prosecuzione della fisioterapia personalizzata tra una seduta e l'altra e durante il follow up a 30, 60 e 90 giorni.

La procedura e il protocollo del trattamento infiltrativo con l'acido ialuronico multifrazionato con 5 diversi pesi molecolari, di nuova generazione, hanno previsto: anestesia locale sottocutanea con mepivacaina 3% 1 fl, l'infiltrazione ecoguidata e con power doppler, peritendinea o intratendinea, immediato riposo supino per 15', bendaggio compressivo e di scarico (solo per il tendine d'Achille), eventuale borsa di ghiaccio, riposo per le successive 48-72 ore, borsa di ghiaccio (astensione dall'assunzione orale di FANS e steroidi per il controllo del dolore), dopo 1 settimana dalla prima infiltrazione inizio del protocollo riabilitativo, successivi trattamenti infiltrativi dopo 2 e dopo 4 settimane dal primo, prosecuzione della fisioterapia personalizzata tra una seduta e l'altra e durante il follow up a 30, 60 e 90 giorni.

Risultati: In entrambi i gruppi è stato riscontrato un progressivo miglioramento dell'imaging ecografico con evidenti modificazioni morfostrutturali e un progressivo miglioramento del VISA nei tre domini, I segni clinici hanno dimostrato: la regressione dell'edema, la regressione della rigidità, il miglioramento dell'elasticità, la regressione dell'iperemia senza differenze significative tra i due gruppi, così come la valutazione ultrasonografica ha presentato una sovrapponibile riduzione dello spessore tendineo assiale e longitudinale, il miglioramento del pattern e la regressione della vascolarizzazione al power doppler. Lo score sulla qualità della vita ha dimostrato progressivo e netto miglioramento dei punteggi con nessuna differenza significativa tra i pazienti con tendinopatia achillea e tendinopatia rotulea e nessuna differenza significativa tra i due gruppi.

GRUPPO A PRP			GRUPPO B HA		
T 0	VISA A	40 +/- 15	T 0	VISA A	42 +/- 13
T 60		62 +/- 13	T 60		66 +/- 10
T 90		75 +/- 15	T 90		74 +/- 11
T 0	NRS 11	11 8 +/-2	T 0	NRS 11	7 +/-3
T 60		3 +/-1	T 60		2 +/-2
T 90		1 +/--1	T 90		1 +/--1
T 0	VISA P	44 +/- 16	T 0	VISA P	40 +/- 18
T 60		55 +/- 8	T 60		58 +/- 5
T 90		65 +/- 12	T 90		68 +/- 9
T 0	NRS 11	6 +/-2	T 0	NRS 11	6 +/-2
T 60		1 +/-1	T 60		0 +1
T 90		0 + 1	T 90		0 + 1

Conclusioni: Sovrapponibilità del trattamento con PRP e con HA multifrazionato con 5 pesi molecolari progressivi nelle tendinopatie croniche dell'Achilleo e del rotuleo. E' necessario un approccio globale con un'adeguata valutazione clinica, funzionale e diagnostica. Sono mandatorie la preliminare e contestuale correzione dei fattori intrinseci ed estrinseci e la personalizzazione del trattamento per ogni paziente. E' indispensabile precisare le modalità di produzione e standardizzare il PRP. Occorre utilizzare scale di misura specifiche. Il trattamento riabilitativo e l'educazione del paziente/atleta sono imprescindibili. Da non escludere la possibilità dell'efficacia sinergica di somministrazioni in sequenza (prima EBSW, poi PRP, poi HA). Tuttavia questa esperienza con un numero ridotto di pazienti trattati, con tendinopatie non omogenee e priva di casi-controllo, non può far trarre delle conclusioni robuste sulle differenze di efficacia tra PRP ed un HA multifrazionato caratterizzato da 5 pesi molecolari progressivi di nuova generazione.

Utilizzo di peptidi di collagene intralesionali ecoguidati nelle lesioni focali della cuffia dei rotatori

Vignale C., Vignale I. e Vignale L.

Studio Medico Vignale - Carrara (MS)

Introduzione: La tendinopatia degenerativa della cuffia dei rotatori ha una forte incidenza, soprattutto con l'avanzare dell'età. E' dovuta a fattori meccanici (es. impingement subacromiale) e ad alterazioni della matrice extracellulare con disorganizzazione delle fibre collagene. La somministrazione di peptidi di collagene esogena potrebbe, come dimostrato per i peptidi endogeni rilasciati dalla degradazione del collagene stesso, stimolare la sintesi di nuovo collagene di tipo II e ristrutturare il tessuto degenerato. **Scopo:** Valutare l'efficacia della somministrazione iniettiva ecoguidata di collagene nelle lesioni intratendinee della cuffia dei rotatori della spalla. **Metodo:** Sono stati inclusi nello studio pazienti tra 18 e 75 anni con lesione parziale della cuffia dei rotatori. Sono stati esclusi pazienti con patologia reumatologica accertata, omoartrosi avanzata, forti fumatori (>1 pack/die). E' stato eseguito un trattamento con infiltrazione ecoguidata intralesionale di peptidi di collagene (5 mg) e somministrati, per inquadramento bio-psico-sociale, QuickDash (disability of the arm, shoulder and hand) score, Ases (American shoulder and elbow surgeons) Score e rilevazione VAS A 7 giorni è stata ripetuta rilevazione VAS A 30 giorni visita, eventuale seconda infiltrazione, somministrazione QuickDash, Ases e rilevazione VAS-A 180 giorni somministrazione questionari. **Risultati:** La Vas è calata in modo statisticamente significativo a 1 mese, 3 mesi e 6 mesi. Il Quick Dash ha dato una riduzione statisticamente significativa a 3 e 6 mesi. Ases ha dato invece incremento dei valori a 7 giorni e a 3 e 6 mesi. **Conclusioni:** I risultati dello studio a 6 mesi mostrano un miglioramento in termini di dolore e disabilità di movimento ma solo in uno dei due score proposti. Probabilmente la mancanza di un protocollo di riabilitazione fisiatrica/fisioterapica dopo l'infiltrazione ha inciso così come, probabilmente, una presenza di lesioni tendinee più complesse di quanto rilevabile in sede ecografica

Intra-articular injections with Carboxymethyl-Chitosan in patients affected by knee osteoarthritis nonresponders to hyaluronic acid: a pilot study

Manocchio N.¹, Sorbino A.^{1,2}, Ljoka C.^{1,2}, Piacentini N.¹, Sorge R.³, Vita G.¹, Foti C.^{1,2}

¹Physical and Rehabilitation Medicine, Clinical Sciences and Translational Medicine Department, University of Rome Tor Vergata, Italy;

²Physical and Rehabilitation Medicine Unit, Tor Vergata University Hospital, Rome, Italy;

³Systems Medicine, Biometric Unit, Tor Vergata University, Italy

Introduction: Osteoarthritis (OA) is a disabling disease that causes pain and functional limitation. OA symptoms can be treated with intra-articular injections of anti-inflammatory, viscosupplementary, or viscoinductive products. Non-responders to these approaches have limited options, often surgical (e.g. knee replacement). This pilot study aims to evaluate the efficacy of a single injection of Carboxymethyl-Chitosan for advanced (Kellgren-Lawrence ≥ 3) and symptomatic knee OA in non-responders to hyaluronic acid. **Material and Methods:** Consecutive patients assessed at the Physical and Rehabilitation outpatient clinic of Tor Vergata University Hospital were enrolled for the study from September 2022 to October 2023. Inclusion criteria: age > 50y ears male and female patients with advanced and symptomatic gonarthrosis (KL ≥ 3), patients non responders to previous intra-articular therapy with hyaluronic acid; exclusion criteria: known allergy or hypersensitivity to any of the components of the drug, skin infection or injury at or around the injection site, severe inflammation, synovitis, or inflammatory arthritis of the knee, history of intra-articular crystal deposition disease, evidence of severe lymphatic or venous stasis, high risk of bleeding. Eligible patients underwent an initial intra-articular infiltration of corticosteroids (Metil-Prednisolone acetate 40 mg/ml); after one week, an intra-articular infiltration of CM-Chitosan (60 mg/3 ml) consisting of 2% (w/w) CMChitosan in phosphate buffer supplemented with 3.5% sorbitol, in a 3 ml prefilled sterile syringe. Two rating scales were administered to all participants: the Visual Analogue Scale (VAS) for pain measurement and the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) for functional outcomes at the time of enrollment (T0), one month (T1), three months (T3), and six months (T6) after treatment. **Results:** Ten patients (5 females) were enrolled according to the inclusion and exclusion criteria. The rating scales showed a significant improvement in pain and function at T1, with a subsequent gradual resumption of symptoms. VAS found statistically significant changes between T0 and T1 ($p < 0.01$) with a reduction in pain. Ascending trend after T1 with significant worsening at T3 ($p = 0.02$) and T6 ($p < 0.01$). All KOOS domains showed significant improvement at T1 compared with T0 and a worsening trend after T1 that was not statistically significant, except for the Symptoms domain which showed a significant worsening at T6 compared with T1 ($p = 0.03$). **Discussion:** To our knowledge, this is the first study conducted in Italy to evaluate the efficacy of a single intra-articular infiltration of CM-Chitosan in patients with advanced, symptomatic knee osteoarthritis non responders to treatment with hyaluronic acid. Our data suggested: clear efficacy one month after treatment (T1) with tendency to worsen in subsequent months. At T3 several scores maintained better raw values than at T0 without reaching statistical significance and at T6 almost all variables returned to raw values that still showed a small improvement. Limitations: small sample size, short follow-up period, absence of a control group. **Conclusion:** The treatment showed a

better outcome in the short term (i.e. up to 1 month after treatment). The results look promising, CM-Chitosan seems a viable treatment option because even a small improvement in patients with a disabling condition is appreciable. However, more in-depth studies are needed.

References

1. Migliore A, et al. Knee Osteoarthritis Pain Management with an Innovative High and Low Molecular Weight Hyaluronic Acid Formulation (HA-HL): A Randomized Clinical Trial. *Rheumatol Ther*. 2021 Dec;8(4):1617-1636.
2. Vandeweerd JM, et al. Non-clinical assessment of lubrication and free radical scavenging of an innovative non-animal carboxymethyl chitosan biomaterial for viscosupplementation: An in-vitro and ex-vivo study. *PLoS One*. 2021 Oct 11;16(10):e0256770.
3. Emans PJ et al. First-in-human study to evaluate a single injection of KiOmedine®CM-Chitosan for treating symptomatic knee osteoarthritis. *TORJ* 2022;16:e187431292206100.

Gender differences in hip viscosupplementation

Iannarelli Nazzeno

Unità di Reumatologia Ospedale San Pietro Fatebenefratelli;
Medicina fisica e di riabilitazione Università Luigi Vanvitelli di Napoli

Introduction: viscosupplementation (VS) is one of the possible therapeutic options for patients with persistent pain in osteoarthritis (OA). Few studies investigated gender difference in reduction of pain and about functioning after hyaluronic acid (HA) injections. The aim of this study is to report the gender differences data about efficacy of US-guided HA injections in a large population of patients affected by hip OA. **Methods:** this is a retrospective, observational, open, post-marketing study. Data were collected from the Antiage registry. Values of pain VAS, Lequesne index and NSAIDs intake were evaluated every six months from the baseline to the end of the follow-up, six years later. The inclusion criteria were: age ≥ 18 years, symptomatic hip OA of at least 1-year duration, and up to 72 months of follow-up. All the patients received HA injections at least every six months for 6 years, using ultrasound guidance to ensure accurate placement. **Results:** 1655 patients were included in the study. The patients were categorized by gender, age classes and body mass index (BMI). All the groups show a statistically significant reduction at all time points compared to baseline values of pain VAS, Lequesne index and NSAIDs intake. In women there are higher values at baseline, which are maintained over time up to 6 years. Only the subgroup of patients aged over 80 did not show gender difference in the baseline values of VAS, Lequesne and NSAID consumption. Furthermore there are statistically significant gender differences at baseline about consumption of NSAIDs in almost all groups studied, with higher values in women. The response to VS seems to be similar in both groups, without statistically significant differences. **Discussion:** this study supports the clinical efficacy and safety of HA in patients affected by hip OA in both women and men. Gender differences were found in all outcomes evaluated at the baseline values, with worse scores for women. The results confirm that ultrasound-guided VS is a valid therapeutic option in the management of hip OA, without gender differences in clinical response to treatment.

Meccanismo d'azione ed efficacia di un innovativo idrogel iniettabile a base di poliacrilammide crosslinkata non biodegradabile per il trattamento della gonartrosi

Francesco Porta

Unità Operativa interdisciplinare di Medicina e Terapia del dolore, Ospedale privato Santa Maria Maddalena, Occhiobello (RO)

L'Idrogel di Poliacrilamide cross-linkata è caratterizzata da una struttura tridimensionale, idrofila, capace di assorbire e scambiare grandi quantità di acqua e di simulare i tessuti umani. Si caratterizza per non essere biodegradabile e quindi di lunga durata, per la sua completa integrazione nella membrana sinoviale in un tempo variabile tra 14 e 42 giorni e per produrre un aumento di elasticità della capsula articolare e un miglioramento nella distribuzione dei carichi. Gli studi su animali, in particolare su cavalli, conigli e capre, hanno dimostrato che il farmaco si integra nel sub-lining sinoviale dove risulta evidente anche un decremento delle cellule infiammatorie. Sebbene il completo meccanismo di azione del prodotto non sia ancora ben chiaro, pare evidente che l'azione si esplica non solo con un effetto meccanico-elastico ma sembra presente quindi un effetto antinfiammatorio. Una possibile spiegazione si può trovare nei modelli di reazione da corpo estraneo che coinvolgono i biomateriali e che sono caratterizzati da una polarizzazione della risposta macrofagica di tipo M2. È altresì ben noto ormai il ruolo dei macrofagi nella catena patogenetica della patologia artrosica e questo contributo può essere determinante. Gli studi clinici sull'uomo hanno mostrato risultati estremamente incoraggianti, esibendo una riduzione significativa del dolore, del WOMAC totale e di tutte le sottoscale con risultati che si mantengono invariati nel tempo fino, in accordo con i dati disponi-

bili ad oggi, a 3 anni. Anche il confronto con acido ialuronico cross-linkato ha fatto registrare un miglioramento non inferiore a 26 settimane e dimostrando un effetto significativamente maggiore a 52 settimane. Come sottoanalisi, il prodotto è risultato più performante nei pazienti con età inferiore a 70 anni, nei normopeso e nei gradi di artrosi meno avanzati. In conclusione, l'Idrogel di Poliacrilamide cross-linkata è una valida alternativa nel trattamento infiltrativo del paziente con gonartrosi avendo dimostrato efficacia su dolore e funzionalità e una mantenimento del beneficio acquisito nel tempo.

La vaccinazione anti Herpes Zoster nei pazienti reumatici.

Annamaria Paglionico

Unità di Reumatologia Ospedale San Pietro Fatebenefratelli Roma

L'incidenza dell'Herpes Zoster (HZ) è 2-3 volte aumentata nei pazienti reumatici rispetto alla popolazione generale¹. La terapia con farmaci biotecnologici è associata ad un aumentato rischio di sviluppare forme severe di HZ, rispetto alla terapia con DMARDs convenzionali (anche corticosteroidi e metotrexato)². Il rischio è particolarmente alto con i JAKi^{3,4}. Oggi è disponibile un vaccino ricombinante-adiuvato (RZV) non controindicato nei soggetti immunocompromessi. I trial clinici di fase III (ZOE-50 e ZOE-70) condotti rispettivamente su soggetti di età compresa tra i 50 e i 69 anni e su soggetti di età superiore ai 70, hanno dimostrato che RZV ha un'efficacia superiore al 90% in tutte le fasce di età e indipendentemente dal numero di comorbidità^{5,6}. Inoltre, i dati a 11 anni dalla somministrazione del vaccino hanno dimostrato che l'efficacia si mantiene superiore all'80%⁷. La maggior parte delle reazioni post-vaccinazione sono state di entità da lieve a moderata e di breve durata e non è stato riportato nessun aumento di eventi avversi gravi o di patologie immunomediate rispetto al placebo. Il ciclo vaccinale di RZV prevede la somministrazione di due dosi, la seconda dose può essere somministrata in un arco temporale da 2 a 6 dopo la prima dose. Le Linee guida della Società Italiana di Reumatologia 2024 consigliano la vaccinazione anti-Zoster per tutti i pazienti affetti da patologia autoimmune e in terapia con farmaci immunosoppressori, sottolineando come il nuovo vaccino ricombinante adjuvato si sia dimostrato sicuro ed efficace. Il piano nazionale vaccinale garantisce l'offerta gratuita da parte del Sistema Sanitario Nazionale a tutti i soggetti di età superiore ai 18 anni affetti da patologia cronica, da immunodeficienza congenita e acquisita e in terapia immunosoppressiva.

References

1. Chen SY, et al. Infection. 2014;
2. Liao TL, et al. BMJ Open. 2017;
3. Redeker I, et al. Ann Rheum Dis. 2022;
4. Winthrop KL, et al. Arthritis Rheumatol. 2014;
5. Lal H, et al. N Engl J Med 2015;
6. Cunningham AL, et al. N Engl J Med 2016.

Transient osteoporosis of the hip

D'Alessandro R., Falsetti P., Conticini E., Bardelli M., Gentileschi S., Nicosia A., Baldi C., Al Khayyat S.G., Cantarini L., Frediani B.

Rheumatology University of Siena, Italy

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of intravenous (iv) neridronate in patients affected by transient osteoporosis of the hip (TOH). **Methods:** We retrospectively evaluated the clinical records of patients affected by TOH treated with iv neridronate in our department. We treated patients with a value of visual analogue scale (VAS)-pain $\geq 80/100$ mm at diagnosis, limited range of movement and magnetic resonance images (MRI) findings suggestive of TOH. The regimen used was: one iv infusion at day 0, 3, 6, 9 (100 mg for each infusion: total of 400 mg). This protocol was repeated in refractory cases. Recovery was defined as VAS-pain level $\leq 20/100$. Concomitant use of analgesics was allowed. Paired Student t-test was used to assess VAS-pain change. **Results:** Five patients were male, 3 were female. Mean age was 54.5 ± 2.12 years old. Mean body mass index was 26.57 ± 2.22 . Mean time to diagnosis, since the onset of the symptoms, was 75 ± 21.21 days. Mean number of neridronate infusions was 7.5 ± 2.56 . Mean time of recovery was 57 ± 45.96 days. Mean VAS-pain at baseline was 84 ± 2.24 . Mean VAS-pain after treatment was significantly reduced ($p < 0.001$) with a value of 12.12 ± 6.46 . None of the patients needed analgesics after treatment. No adverse event was reported. In 5 cases, post-treatment MRI showed complete bone marrow oedema resolution. **Conclusions:** Intravenous neridronate is effective and safe in the treatment of TOH and its use may lead to a faster resolution of the disease.

CINGAL

DUPLICE EFFETTO



4 ml di prodotto
in una siringa da 5 ml
Euro 187,00



Rapido sollievo dal dolore
che dura nel tempo¹


ABIOTEN
PHARMA

NOME

Cingal, acido ialuronico cross-linkato con aggiunta di triamcinolone esacetoneide ad azione ancillare

CONTENUTO

Cingal è una preparazione sterile fornita in una siringa di vetro monouso da 4,0 ml. Ogni ml di Cingal contiene 22 mg/ml di acido ialuronico cross-linkato (HA) e 4,5 mg/ml di triamcinolone esacetoneide (TH) ad azione ancillare oltre a ingredienti inattivi. L'acido ialuronico presente in Cingal è ottenuto tramite fermentazione batterica e cross-linkato con un linkante chimico brevettato. Nota: il contenuto della siringa è sterile, il contenitore del prodotto non è sterile.

DESCRIZIONE

Cingal è una sospensione biancastra, opaca, sterile, monouso di un gel di acido ialuronico (HA) cross-linkato con aggiunta di un corticosteroide ad azione ancillare triamcinolone esacetoneide (TH). Cingal è biocompatibile e apirogeno. L'HA cross-linkato e il TH in Cingal non interagiscono a livello fisico o chimico poiché le particelle micro-nizzate del TH sono sospese nel gel viscoelastico di HA e sono presenti nel prodotto come fase solida distinta.

APPLICAZIONE

Cingal, acido ialuronico cross-linkato con aggiunta di triamcinolone esacetoneide, prevede una singola somministrazione intra-articolare all'interno della cavità articolare del ginocchio allo scopo di alleviare i sintomi di osteoartrite.

INDICAZIONI

Cingal è indicato come supplemento viscoelastico o come sostituto del liquido sinoviale nell'articolazione del ginocchio umano. Cingal è adatto per alleviare rapidamente e a lungo termine i sintomi delle patologie articolari del ginocchio umano come l'osteoartrite. Cingal agisce a lungo termine alleviando i sintomi tramite lubrificazione e supporto meccanico, garantendo inoltre a breve termine un sollievo dal dolore grazie al triamcinolone esacetoneide.

ISTRUZIONI PER L'USO

Cingal si inietta direttamente nello spazio articolare prescelto per mezzo di un ago ipodermico sterile e monouso di spessore idoneo. Il personale sanitario deve inserire l'ago sterile nella siringa Cingal con una tecnica asettica approvata dal centro sanitario. Le dimensioni dell'ago raccomandate per le iniezioni nel ginocchio sono 18-21 gauge. La scelta finale dell'ago per qualsiasi procedura è di competenza del medico. Il medico deve assicurarsi che l'ago sia penetrato correttamente nello spazio sinoviale dell'articolazione prima di iniettare Cingal.

CONTROINDICAZIONI

Cingal è composto da acido ialuronico cross-linkato, triamcinolone esacetoneide e ingredienti inattivi. Le seguenti patologie preesistenti potrebbero comportare controindicazioni relative o assolute all'uso di Cingal:

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno degli eccipienti contenuti in Cingal
- Infezioni preesistenti nell'area cutanea del sito di iniezione previsto
- Infezione nota nell'articolazione di riferimento
- Disturbi sistemici della coagulazione noti
- Popolazioni deboli inclusi bambini e donne in gravidanza o allattamento

Il triamcinolone esacetoneide, la sostanza medicinale ancillare, è controindicato nei casi di:

- tubercolosi attiva
- cheratite da herpes simplex
- psicosi acuta
- micosi sistemiche e parassitosi (infezioni da strongiloidi)

PRECAUZIONI

Generali:

- Si raccomanda di osservare le normali precauzioni adottate per le iniezioni di sostanze nelle articolazioni.
- Si deve esaminare attentamente l'articolazione per rilevare l'eventuale presenza di liquido ed escludere la presenza di sepsi.
- L'iniezione di Cingal per lo scopo qui previsto deve essere eseguita esclusivamente da personale medico esperto nelle tecniche riconosciute per l'infiltrazione di sostanze negli spazi articolari.
- Fare attenzione a non riempire eccessivamente lo spazio sinoviale.
- Se durante la procedura aumenta il dolore, sospendere l'iniezione ed estrarre l'ago.
- Un aumento significativo del dolore unito a gonfiore localizzato, ulteriore riduzione della mobilità articolare, febbre e malessere sono possibili sintomi di artrite settica. Se si verifica tale complicanza e viene confermata la diagnosi di sepsi, si deve intraprendere un'adeguata terapia antimicrobica.
- Esclusivamente monouso; il riutilizzo del contenuto della siringa potrebbe causare infezioni e una maggior probabilità di eventi avversi.

Triamcinolone esacetoneide

- Il prodotto contiene una sostanza corticosteroide e pertanto si deve usare con cautela in pazienti affetti da:
 - insufficienza cardiaca, patologia coronarica acuta
 - ipertensione
 - tromboflebite, tromboembolia
 - miastenia grave
 - osteoporosi,
 - ulcera gastrica, diverticolite, colite ulcerosa, anastomosi intestinale recente
 - patologie esantematiche
 - psicosi
 - sindrome di Cushing
 - diabete mellito
 - ipotiroidismo
 - insufficienza renale, glomerulonefrite acuta, nefrite cronica
 - cirrosi
 - infezioni non trattabili con antibiotici
 - carcinoma metastatico.
- Tutti i corticosteroidi possono aumentare l'escrezione di calcio.
- Non somministrare il prodotto per via endovenosa, intraoculare, epidurale o intratecale.
- Non eseguire l'iniezione intrarticolare in presenza di infezione attiva dell'articolazione o dell'area circostante.
- In modo particolare dopo l'iniezione si deve immediatamente alleggerire il carico sulle articolazioni compromesse per evitare un sovraccarico.
- Se durante la terapia il paziente manifesta gravi reazioni o infezioni acute, interrompere subito il trattamento e fornire le cure del caso.
- Prestare particolare cautela nel caso di esposizione a varicella, morbillo o altre malattie contagiose, dato che il decorso di specifiche patologie virali come varicella e morbillo potrebbe risultare particolarmente grave in pazienti trattati con glucocorticoidi. I soggetti che non hanno mai avuto infezioni da varicella o morbillo sono particolarmente a rischio. Nel caso tali individui vengano a contatto con malati di varicella o morbillo durante la terapia con triamcinolone esacetoneide, si deve prendere in considerazione una cura profilattica come indicato.
- Si potrebbero verificare irregolarità del ciclo mestruale, mentre in donne postmenopausali sono state osservate perdite ematiche vaginali. Le pazienti devono essere informate di tale eventualità senza però scoraggiare indagini specifiche.
- Questo prodotto contiene sorbitolo. I pazienti affetti da rarissimi problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono usare questo prodotto.
- I glucocorticoidi possono causare l'arresto della crescita nei bambini. La sicurezza dell'uso di Cingal nei bambini non è stata determinata.

Interazione con altri prodotti medicinali

- Iniezione di amfotericina B e agenti che determinano la deplezione di potassio: monitorare i pazienti per ipopotassiemia (effetto additivo).
- Anticolinesterasici: l'effetto di agenti anticolinesterasici potrebbe essere antagonizzato.
- Anticolinergici (ad es. atropina): si potrebbe verificare un aumento della pressione intraoculare.
- Anticoagulanti, per via orale: i corticosteroidi possono aumentare o diminuire l'effetto anticoagulante. Per questa ragione, si devono attentamente monitorare i pazienti che assumono anticoagulanti orali e corticosteroidi.
- Antidiabetici (ad es. derivati della sulfamilurea) e insulina: i corticosteroidi possono aumentare i livelli di glucosio nel sangue. Si devono monitorare i pazienti diabetici, particolarmente all'avvio e all'interruzione del trattamento con corticosteroidi e quando si modifica il dosaggio.
- Antipertensivi, compresi i diuretici: la riduzione della pressione arteriosa potrebbe essere diminuita.
- Farmaci antitubercolotici: le concentrazioni nel siero di isoniazide potrebbero essere ridotte.
- Ciclosporina: se utilizzata in concomitanza, questa sostanza potrebbe causare un aumento dell'attività di ciclosporine e corticosteroidi.
- Glicosidi digitalici: la somministrazione concomitante potrebbe aumentare la possibilità di tossicità da digitale.
- Induttori enzimatici epatici (ad es. barbiturici, fenitoina, carbamazepina, rifampicina, primidone, aminoglutetimide): potrebbe verificarsi una maggiore clearance metabolica del triamcinolone esacetoneide. I pazienti vanno tenuti sotto stretta osservazione per la possibile ridotta efficacia del triamcinolone esacetoneide, il cui dosaggio va regolato di conseguenza.
- Ormone della crescita (somatotropina): l'effetto di stimolazione della crescita potrebbe risultare inibito durante una terapia a lungo termine con triamcinolone esacetoneide.
- Ketoconazolo: la clearance dei corticosteroidi potrebbe essere ridotta, con conseguenti effetti potenziati.
- Miorilassanti non depolarizzanti: i corticosteroidi possono ridurre o potenziare l'azione di blocco neuromuscolare.
- Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS): i corticosteroidi possono aumentare l'incidenza e/o la gravità di emorragia gastrointestinale e ulcera associate all'uso di

FANS. Inoltre potrebbero ridurre i livelli di salicilato nel siero diminuendo quindi la loro efficacia. Al contrario, l'interruzione della somministrazione di corticosteroidi durante una terapia con dosi elevate di salicilato potrebbe provocare tossicità da salicilati. Si deve prestare particolare attenzione durante l'uso concomitante di acido acetilsalicilico e corticosteroidi in pazienti affetti da ipoprotrombinemia.

- Estrogeni, compresi i contraccettivi orali: potrebbe verificarsi un aumento di concentrazione ed emivita dei corticosteroidi e una diminuzione della clearance.
- Farmaci per la tiroide: si verifica una diminuzione della clearance metabolica di adrenocorticoidi nei pazienti affetti da ipotiroidismo e un aumento in quelli affetti da ipertiroidismo. Modifiche nelle condizioni della tiroide del paziente potrebbero comportare modifiche nel dosaggio degli adrenocorticoidi.
- Vaccini: quando si vaccina un paziente che sta assumendo corticosteroidi si potrebbero verificare complicazioni neurologiche e una riduzione della risposta anticorpale.
- Farmaci che prolungano l'intervallo QT o inducono torsione di punta: si sconsiglia la terapia concomitante con triamcinolone esacetone e agenti attivi antiaritmici di classe IA, quali disopiramide, chinidina e procainamide, o altri farmaci antiaritmici di classe II come amiodarone, bepridil e sotalolo.
- Si deve prestare estrema attenzione nel caso di somministrazione concomitante di fenotiazine, antidepressivi triciclici, terfenadina e astemizolo, vincamina, eritromicina e.v., alofantrina, pentamidina e sultopride.
- Si sconsiglia la somministrazione in combinazione con agenti che provocano disturbi elettrolitici quali ipopotassiemia (diuretici che riducono la concentrazione di potassio, amfotericina B e.v. e alcuni lassativi), ipomagnesiemia e grave ipocalcemia.
- Interazioni con gli esami di laboratorio - I corticosteroidi possono interferire con il test del nitroblu di tetrazoloio per le infezioni batteriche, dando luogo a risultati falsi negativi.
- Si devono informare gli atleti che questo dispositivo medico con sostanza medicinale ancillare contiene un ingrediente (il triamcinolone esacetone) che potrebbe indurre un risultato positivo nei test anti-doping.

Fertilità, gravidanza e allattamento

- La sicurezza di Cingal in donne in gravidanza o in fase di allattamento non è stata determinata.
- Fertilità, gravidanza e allattamento: il triamcinolone attraversa la placenta. I corticosteroidi sono risultati teratogenici negli esperimenti su animali. La rilevanza di questo dato per l'uomo non è nota con esattezza, ma finora l'uso di corticosteroidi non ha evidenziato una maggiore incidenza di malformazioni. Utilizzare il prodotto in gravidanza esclusivamente se il beneficio per la madre è decisamente superiore al rischio per il feto. Il triamcinolone esacetone viene escreto nel latte materno, tuttavia non dovrebbe avere alcun effetto sul bambino alle dosi terapeutiche. Il trattamento con corticosteroidi potrebbe causare disturbi del ciclo mestruale e amenorrea.

Effetti indesiderati

Effetti associati all'acido ialuronico

L'acido ialuronico è un componente naturale dei tessuti del corpo. Cingal è attentamente testato per garantire che ogni lotto sia conforme agli attributi di qualità del prodotto. Dopo l'iniezione intrarticolare di preparazioni a base di acido ialuronico si sono occasionalmente osservati episodi da lievi a moderati di gonfiore e disagio temporanei. Quando si iniettano sostanze nelle articolazioni, sussiste un rischio di infezione.

Effetti associati al triamcinolone esacetone

Per la valutazione delle reazioni avverse (ADR) sono utilizzati i seguenti termini in riferimento alla frequenza:

- molto comune ($\geq 1/10$)
- comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
- molto raro ($< 1/10.000$)

Le reazioni avverse dipendono dal dosaggio e dalla durata del trattamento. Reazioni avverse sistemiche sono rare, ma potrebbero verificarsi in seguito a iniezione periarticolare ripetuta. Come per altre terapie intrarticolari a base di steroidi, è stata osservata soppressione adrenocorticale transitoria nella prima settimana dopo l'iniezione. Tale effetto viene potenziato dall'uso concomitante di corticotropina o steroidi orali.

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di tipo anafilattico

Non noto: esacerbazione o mascheramento di infezioni

Disturbi endocrini

Non noto: irregolarità del ciclo mestruale, amenorrea e perdite ematiche vaginali post-menopausa; irsutismo; insorgenza di uno stato cushingoidale; apoplezia pituitaria e adrenocorticale secondaria, soprattutto in periodi di stress (ad es. trauma, intervento chirurgico o malattia); diminuita tolleranza ai carboidrati; sintomi di diabete mellito latente.

Disturbi psichiatrici

Non noto: insonnia; esacerbazione di sintomi psichiatrici esistenti; depressione (talvolta grave); euforia; cambiamenti d'umore; sintomi psicotici

Disturbi del sistema nervoso

Raro: vertigini

Non noto: aumentata pressione intracranica con papilloedema (pseudotumor cerebri) normalmente dopo trattamento; cefalea

Disturbi della vista

Non noto: cataratta subcapsulare posteriore; aumento della pressione intraoculare; glaucoma

Disturbi cardiaci

Non noto: insufficienza cardiaca; aritmie

Disturbi vascolari

Molto raro: tromboembolia

Non noto: ipertensione

Disturbi gastrointestinali

Non noto: ulcere peptiche con possibile conseguente perforazione ed emorragia; pancreatite

Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raro: iperpigmentazione o ipopigmentazione

Non noto: difficoltà di guarigione delle ferite; pelle fragile e sottile; petecchie ed ecchimosi; eritema del viso; aumento della sudorazione; porpora; strie; eruzioni acneiformi; orticaria; eruzione cutanea

Disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto raro: calcinosi; rottura di tendini

Non noto: perdita di massa muscolare; osteoporosi; necrosi asettica della testa omerale e femorale; fratture spontanee; artropatia di Charcot

Disturbi renali e delle vie urinarie

Raro: bilancio azotato negativo a causa di catabolismo proteico

Patologie sistemiche e condizioni del sito di somministrazione

Comune: le reazioni a livello topico comprendono accessi sterili, eritema post-iniezione, dolore, gonfiore e necrosi al sito di iniezione.

Raro: un dosaggio eccessivo o una somministrazione troppo frequente delle iniezioni nel medesimo sito potrebbe causare atrofia sottocutanea locale, che, a causa delle proprietà del farmaco, si normalizza solo dopo diversi mesi.

MECCANISMO DI AZIONE

L'acido ialuronico (HA) è uno zucchero complesso appartenente al gruppo dei glicosaminoglicani. L'HA è un componente essenziale della matrice extracellulare e si trova in concentrazioni elevate nel liquido sinoviale delle articolazioni. L'acido ialuronico è biocompatibile per natura e il suo processo di degradazione segue un normale percorso fisiologico. L'HA è responsabile delle proprietà viscoelastiche del liquido sinoviale. Il liquido sinoviale delle articolazioni affette da osteoartrite presenta una concentrazione inferiore di HA e un peso molecolare di HA ridotto rispetto a quello delle articolazioni sane.

Viscosupplementi a base di ialuronato di sodio si sono dimostrati ben tollerati nelle articolazioni sinoviali affette da osteoartrite e agiscono per ridurre il dolore e migliorare la funzionalità tramite idratazione e supporto meccanico.

Il corticosteroide triamcinolone esacetone ad azione ancillare svolge un'azione anti-infiammatoria per offrire un sollievo a breve termine del dolore quando utilizzato in un'iniezione intrarticolare di un'articolazione affetta da osteoartrite.

INGREDIENTI

La sospensione sterile Cingal contiene i seguenti ingredienti:

Componente	Quantità nominale (%)
Acqua per preparazioni iniettabili	QB
Acido ialuronico (HA) cross-linkato	2,20%
Sodio fosfato dibasico	0,15%
Sodio fosfato monobasico, monoidrato	0,03%
Triamcinolone esacetone	0,45%
Polisorbato 80	0,22%
Sorbitolo	5,30%
Totale	100,00%

CONSERVAZIONE E MANIPOLAZIONE

Conservare a una temperatura compresa tra 2 e 25°C. Evitare il congelamento. Prima di utilizzare Cingal il prodotto refrigerato deve essere portato a temperatura ambiente (tale processo richiede da 20 a 45 minuti circa).

ATTENZIONE: La vendita e l'utilizzo del presente dispositivo sono consentiti esclusivamente da parte o sotto la supervisione di un medico.

Identificativo di registrazione Banca Dati: 1436508

Codice CND: P900402

Dispositivo Medico  0459

1 siringa pre-riempita da 4 ml - Euro 187.00

Reviews estese

A cura di: **Alberto Migliore, Paolo Mario Sarais**

Int J Mol Sci. 2024 Jun 26;25(13):7010. doi: 10.3390/ijms25137010

Chondrotoxicity of Intra-Articular Injection Treatment: A Scoping Review.

Pirri C, Sorbino A, Manocchio N, Pirri N, Devito A, Foti C, Migliore A.

Questa Scoping Review analizza l'uso diffuso delle iniezioni IA per il trattamento di patologie articolari, in particolare OA, una malattia degenerativa che compromette il metabolismo della cartilagine. Sebbene queste terapie offrano sollievo sintomatico, il loro utilizzo è associato a potenziali rischi di condrotossicità, un danno specifico che altera la delicata struttura della cartilagine articolare. La cartilagine, priva di vasi sanguigni, linfatici e terminazioni nervose, dipende dalla salute dei condrociti, cellule che regolano il turnover della matrice extracellulare (ECM). Quando questa struttura viene danneggiata, la capacità rigenerativa è molto limitata. Gli autori hanno esaminato una vasta letteratura per valutare i rischi di condrotossicità associati a farmaci utilizzati per iniezioni IA, suddividendo le evidenze in base ai principali composti analizzati: corticosteroidi, anestetici locali, FANS, HA e PRP.

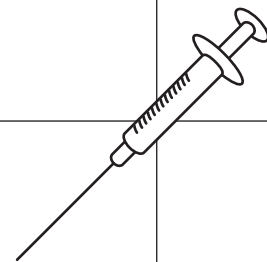
I corticosteroidi sono tra i farmaci più utilizzati nelle iniezioni IA grazie ai loro potenti effetti antinfiammatori. Tuttavia, molti studi evidenziano una tossicità dose-dipendente e tempo-dipendente per la cartilagine. In particolare: il **Triamcinolone** sembra essere il più sicuro tra quelli analizzati. Alcuni studi in vivo hanno dimostrato che non provoca alterazioni significative nella struttura articolare, anche dopo follow-up di mesi o anni. Tuttavia, in altri contesti, è stato associato a stress ossidativo nei condrociti e a modifiche negative nell'espressione genica, suggerendo che il suo profilo di sicurezza potrebbe dipendere dalla dose e dal contesto clinico; il **Betametasone** e il **Metilprednisolone** emergono come i corticosteroidi più problematici. Studi in vitro e in vivo mostrano che causano apoptosi condrocitaria, riducono la concentrazione di proteoglicani nella matrice cartilaginea e alterano la capacità rigenerativa della cartilagine. In alcuni casi, questi danni si aggravano quando associati ad anestetici locali; il **Desametasone**, invece, evidenzia negli studi presi in considerazione effetti dannosi significativi, come l'aumento della morte cellulare e l'inibizione della sintesi di componenti chiave dell'ECM. Tuttavia, un lavoro ha riportato una riduzione di mediatori infiammatori, suggerendo che potrebbe avere effetti protettivi in contesti limitati.

Gli anestetici locali come lidocaina, bupivacaina e ropivacaina sono comunemente utilizzati per il controllo del dolore articolare, ma quasi tutti gli studi analizzati evidenziano una tossicità significativa sulla cartilagine. La **Bupivacaina** è risultata la più tossica tra gli anestetici analizzati, mostrando effetti dannosi già dopo esposizioni di soli 15-30 minuti in vitro. Studi su modelli animali e umani hanno confermato un effetto dose-dipendente e tempo-dipendente. Tuttavia, una formulazione innovativa, la bupivacaina liposomiale, ha mostrato un profilo di sicurezza migliorato, con minori effetti negativi sulla densità cellulare dei condrociti. La **Ropivacaina** è considerata relativamente più sicura rispetto agli altri anestetici locali, con un minore impatto sulla vitalità dei condrociti. Studi che ne hanno testato l'efficacia combinata con antiossidanti, come la vitamina C, indicano una riduzione degli effetti tossici. La **Lidocaina** mostra una tossicità significativa, soprattutto a concentrazioni più alte. In uno studio interessante, l'aggiunta di adrenalina ha ridotto parzialmente il danno condrocitario.

I FANS, benché ampiamente utilizzati per ridurre il dolore e l'infiammazione, sono meno studiati rispetto ad altre classi di farmaci in ambito IA. Il **Ketorolac**, negli studi in vitro presi in considerazione, si dimostra essere la causa di una significativa morte cellulare condrocitaria, sollevando dubbi sulla sua sicurezza nell'uso IA. Per quanto riguarda **Naproxen e ibuprofene** le evidenze sono contrastanti. Alcuni lavori suggeriscono che questi farmaci possano inibire la sintesi di proteoglicani e altre molecole chiave dell'ECM, mentre altri non hanno riscontrato effetti negativi significativi. **Aceclofenac e tolmetin** sono emersi come promettenti, mostrando un potenziale effetto stimolante sulla sintesi della matrice cartilaginea.

L'HA è una delle sostanze più sicure e utilizzate per le iniezioni IA, soprattutto per il trattamento dell'osteoartrite. Sebbene nessuno studio abbia evidenziato effetti tossici diretti dell'HA sulla cartilagine, molte ricerche hanno valutato la sua capacità di mitigare la tossicità di altri farmaci. Tra queste capacità si sono dimostrate importanti: la **protezione dai corticosteroidi**, in particolare in associazione con triamcinolone, dove ha mostrato un aumento della vitalità dei condrociti rispetto al corticosteroide da solo; una **mitigazione degli effetti degli anestetici** in combinazione con lidocaina, bupivacaina e ropivacaina, dove l'HA ha ridotto significativamente i tassi di morte cellulare condrocitaria, migliorando la morfologia e l'attività metabolica delle cellule; infine, il suo **uso con FANS**, sebbene i dati siano limitati, alcuni studi suggeriscono che possa ridurre gli effetti tossici di farmaci come il carprofene.

Il PRP, una soluzione arricchita di fattori di crescita derivata dal sangue del paziente, è una terapia emergente per la rigenerazione della cartilagine. Gli studi suggeriscono che il PRP possa migliorare la vitalità cellulare e promuovere la proliferazione condrocitaria. In particolare: uno studio clinico su pazienti con KOA ha evidenziato miglioramenti funzionali significativi dopo 52 settimane di trattamento con PRP, senza segni di tossicità; un lavoro in vitro ha mostrato che il PRP, da solo o in combinazione con altri farmaci, aumenta la vitalità e la proliferazione cellulare.



In conclusione, l'analisi condotta dagli autori evidenzia una notevole variabilità negli effetti dei farmaci utilizzati per le iniezioni IA. Mentre sostanze come l'HA e il PRP emergono come opzioni sicure e potenzialmente benefiche, i corticosteroidi e gli anestetici locali richiedono una maggiore cautela, soprattutto a dosaggi elevati o in regimi di trattamento prolungati. La necessità di ulteriori studi è fondamentale per chiarire i rischi e ottimizzare le strategie terapeutiche.

Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2024 Apr;32(4):783-797. doi: 10.1002/ksa.12077. Epub 2024 Mar 4.

The use of injectable orthobiologics for knee osteoarthritis: A European ESSKA-ORBIT consensus. Part 1-Blood-derived products (platelet-rich plasma).

Laver L, Filardo G, Sanchez M, Magalon J, Tischer T, Abat F, Bastos R, Cugat R, Iosifidis M, Kocaoglu B, Kon E, Marinescu R, Ostojic M, Beaufils P, de Girolamo L; ESSKA-ORBIT Group.

L'OA del ginocchio è una delle principali cause di disabilità a livello globale, con un impatto economico significativo e un'incidenza crescente a causa dell'invecchiamento della popolazione. Tra le opzioni di trattamento non chirurgico emergono i prodotti ortobiologici iniettabili, in particolare il PRP. La European Society of Sports Traumatology, Knee Surgery and Arthroscopy (ESSKA) ha sviluppato un consenso per definire linee guida basate sull'evidenza riguardo l'uso del PRP per il trattamento della OA del ginocchio. Un gruppo di esperti europei ha affrontato 28 domande chiave, divise in tre categorie principali: Razionale e indicazioni del PRP; Preparazione e caratterizzazione del PRP; Protocolli di somministrazione. Le dichiarazioni sono state classificate con un sistema a gradazione: **A** (elevata evidenza scientifica), **B** (evidenza moderata), **C** (evidenza limitata) e **D** (opinione esperta). La metodologia del consenso ha seguito un rigoroso approccio iterativo per garantire un alto livello di accordo tra gli esperti.

Di seguito una descrizione dettagliata delle principali domande e risposte emerse dal consenso:

1. **L'evidenza attuale supporta l'uso del PRP nell'OA del ginocchio?**
L'evidenza clinica, inclusi studi randomizzati controllati (RCT) di livello I e II e meta-analisi, conferma che il PRP è efficace e sicuro per il trattamento dell'OA del ginocchio rispetto al placebo (salina) e ad altre opzioni iniettabili come HA o CS. Gli esperti hanno raggiunto un forte consenso, attribuendo un **grado A** alla raccomandazione.
2. **Per quali gradi di OA del ginocchio è maggiormente indicato il PRP?**
Il PRP è raccomandato principalmente per l'OA lieve-moderata (gradi KL 1-3). Nei pazienti con gravi alterazioni strutturali (KL4), il trattamento può essere considerato, ma con aspettative più basse. **Grado A, consenso: 8.1.**
3. **Il PRP è utile nei casi di OA grave (KL4)?**
In situazioni in cui il paziente non è idoneo o rifiuta l'intervento chirurgico, il PRP può essere utilizzato come trattamento alternativo, pur riconoscendo un'efficacia limitata. **Grado C, consenso: 8.1.**
4. **Il PRP è efficace nell'OA femoro-rotulea?**
Nonostante l'evidenza limitata, il PRP potrebbe avere effetti positivi anche nell'OA femoro-rotulea, soprattutto nelle fasi iniziali. Non viene considerata una controindicazione. **Grado C, consenso: 7.6.**
5. **Esistono controindicazioni specifiche per il PRP nell'OA?**
Le controindicazioni principali includono: **problemi locali** come infezioni, lesioni cutanee, presenza di neoplasie articolari e **problemi sistemici** come tumori maligni attivi, infezioni sistemiche, malattie autoimmuni o infiammatorie. L'uso di PRP è sconsigliato nei pazienti con disturbi delle piastrine o in terapia antitrombotica. **Grado D, consenso: 8.0.**
6. **Esiste un range d'età ideale per il PRP?**
Non c'è un limite d'età definito, anche se si osserva una risposta ridotta nei pazienti più anziani. Altri fattori, come la gravità della patologia, influenzano la decisione. **Grado D, consenso: 8.4.**
7. **Il PRP può essere usato durante la fase infiammatoria?**
Sebbene manchino evidenze conclusive, il PRP ha dimostrato proprietà anti-infiammatorie che ne giustificano l'uso durante la fase infiammatoria. È consigliata l'aspirazione del liquido articolare per evitare la diluizione del PRP. **Grado D, consenso: 7.9.**
8. **Sono raccomandati cicli ripetuti di PRP?**
Cicli aggiuntivi possono essere considerati in caso di ricomparsa dei sintomi, anche se l'evidenza rimane limitata. **Grado D, consenso: 8.4.**
9. **Il PRP può essere utilizzato preventivamente nell'OA asintomatica?**
Non ci sono prove sufficienti a supporto dell'uso preventivo del PRP nell'OA asintomatica, nonostante studi pre-clinici suggeriscano un ruolo protettivo sulla cartilagine. **Grado D, consenso: 8.7.**
10. **Vantaggi del PRP rispetto ai corticosteroidi (CS)?**
Il PRP offre un effetto più duraturo e sicuro rispetto ai CS, che possono accelerare la degenerazione cartilaginea. **Grado A, consenso: 8.7.**
11. **PRP vs HA: quale è migliore?**
Il PRP risulta clinicamente superiore all'HA, soprattutto a medio-lungo termine, con miglioramenti significativi a 6 e 12 mesi. **Grado B, consenso: 8.1.**

15. Quale PRP è preferibile: leucociti-ricco (LR-PRP) o leucociti-povero (LP-PRP)?

Entrambe le formulazioni sono considerate valide, sebbene i risultati clinici siano influenzati da molteplici fattori oltre alla presenza di leucociti. **Grado B, consenso: 8.1.**

19. Quante iniezioni di PRP sono raccomandate?

La maggior parte degli studi supporta cicli di 2-4 iniezioni, con migliori risultati nei casi di OA precoce. **Grado B, consenso: 8.0.**

22. È consentito l'uso di FANS attorno alle iniezioni di PRP?

Si raccomanda di evitare i FANS per 2 settimane prima e 1 settimana dopo le iniezioni, poiché possono interferire con il rilascio dei fattori di crescita. **Grado C, consenso: 8.1.**

27. PRP e HA hanno un effetto sinergico? Sebbene alcuni studi suggeriscano potenziali benefici combinati, le evidenze sono insufficienti per raccomandare l'associazione rispetto all'uso del PRP da solo. **Grado C, consenso: 7.8.**

In conclusione, il consenso conferma che il PRP è un trattamento efficace e sicuro per l'OA del ginocchio, soprattutto nelle fasi iniziali. Tuttavia, la standardizzazione delle preparazioni e dei protocolli rimane una priorità per migliorare ulteriormente i risultati clinici. La guida rappresenta un riferimento fondamentale per i clinici, sottolineando la necessità di personalizzare il trattamento in base alle caratteristiche del paziente.

Tabella: Riassunto dei messaggi principali del consenso ESSKA

Categoria	Punti Chiave
Indicazioni del PRP	Il PRP è consigliato principalmente per l'osteoartrosi (OA) del ginocchio lieve-moderata (gradi KL 1-3).
	Può essere considerato nei casi gravi (KL4) per pazienti non idonei alla chirurgia o che la rifiutano.
Efficacia clinica	Miglioramenti clinici significativi rispetto a placebo, acido ialuronico (HA) e corticosteroidi (CS).
	Risultati più duraturi rispetto ai CS e all'HA, soprattutto a 6 e 12 mesi.
Preparazione del PRP	Sia il PRP leucociti-ricco (LR-PRP) che leucociti-povero (LP-PRP) sono opzioni valide.
	La concentrazione ottimale di piastrine non è ancora ben definita.
Protocolli di somministrazione	Raccomandati cicli di 2-4 iniezioni con intervalli di 1-3 settimane.
	Evitare i FANS 2 settimane prima e 1 settimana dopo l'iniezione.
Sicurezza e tollerabilità	Profilo di sicurezza migliore rispetto a CS e HA.
Effetto modificante la malattia	Studi preclinici suggeriscono un potenziale effetto rigenerativo, ma l'evidenza clinica è limitata.
Effetti sinergici	Non ci sono evidenze sufficienti per raccomandare l'associazione di PRP e HA o di PRP con terapie cellulari.

Curr Rheumatol Rev. 2024;20(4):379-387. doi: 10.2174/0115733971274662240108074038.

Predictors of Clinical Benefit with Intra-articular Hyaluronic Acid in Patients with Knee Osteoarthritis - A Narrative Review.

Chevalier X, Sheehan B.

L'articolo esamina l'efficacia della viscosupplementazione con HA IA nel trattamento della KOA. La letteratura presenta evidenze contrastanti, suggerendo che solo alcuni sottogruppi di pazienti possano trarre benefici significativi da questa terapia. L'obiettivo della revisione narrativa è identificare i fattori predittivi di risposta clinica positiva all'HA IA e definire il profilo del paziente che potrebbe trarre il massimo beneficio dal trattamento. Gli autori hanno esaminato studi randomizzati, revisioni sistematiche e meta-analisi pubblicate su PubMed fino a gennaio 2023. Sono stati inclusi articoli in inglese che riportano fattori predittivi di risposta clinica o fallimento alla terapia IAHA. I principali outcome considerati includono: dolore (scala VAS), indice WOMAC e questionari secondo criteri OMERACT-OARSI.

I risultati principali riguardavano: la **Severità della malattia** da vari punti di vista. Da un punto di vista Radiologico (Kellgren-Lawrence) i pazienti con KOA lieve-moderata (KL I-III) rispondono meglio rispetto a quelli con malattia

avanzata (KL IV). Ad esempio, lo studio FLEXX ha mostrato che pazienti KL II riportano miglioramenti significativi nei punteggi VAS rispetto a quelli KL III. Per quanto riguarda la Durata dell'efficacia gli studi indicano una durata maggiore del beneficio nei pazienti con malattia lieve rispetto a quelli con malattia severa (62.6 settimane vs 48.9 settimane). Anche l'Ahlback Grade e Joint Space Narrowing (JSN) insieme a valutazioni alternative della severità radiologica (es. restringimento dello spazio articolare) confermano che una condizione meno avanzata prevede risposte migliori. Il **Dolore iniziale**, se elevato, alcuni studi suggeriscono che livelli di dolore più alti al baseline (WOMAC ≥ 8) possano predire una risposta positiva. Tuttavia, altri autori non hanno trovato associazioni significative tra il livello di dolore iniziale e l'efficacia della IAHA. Invece, il fenomeno di "regressione verso la media" potrebbe spiegare parte delle risposte nei pazienti con dolore iniziale più intenso. L'**Indice di Massa Corporea (BMI)** dove pazienti con un BMI elevato tendono a rispondere meno bene rispetto a quelli con peso normale. Tuttavia, quando gli obesi rispondono alla terapia, i benefici sono comparabili a quelli di pazienti con BMI normale. Inoltre, l'effetto combinato di obesità e severità strutturale peggiora la risposta, ma non precludono completamente i benefici dell'IAHA. **Altri fattori demografici** sono l'età: in quanto pazienti più giovani rispondono generalmente meglio alla IAHA rispetto agli anziani, sebbene anche questi ultimi possano ottenere benefici significativi quando la gravità della malattia è controllata; e il genere, anche se l'evidenza è contrastante perché alcuni studi suggeriscono una risposta migliore negli uomini, ma altri non riscontrano differenze significative tra i sessi. Considerando la **Struttura articolare**, il volume cartilagineo, misurato tramite risonanza magnetica, se maggiore è stato associato a una migliore risposta clinica; parimenti il grado OARSI quando indica una maggiore severità radiologica è predittiva di una risposta meno favorevole. **Meccanismi biologici** come la capacità dell'HA di legarsi ai recettori CD44, esercitando effetti antinfiammatori e proteggendo contro la degradazione della cartilagine, dimostrano perché i pazienti con danni articolari meno estesi ottengano risultati migliori.

I dati suggeriscono che l'IAHA è più efficace quando utilizzata nelle fasi iniziali della KOA. Questo potrebbe ridurre la necessità di sostituzioni protesiche del ginocchio, con benefici economici e clinici. Inoltre, è scaturito dai risultati degli autori, che la selezione dei pazienti dovrebbe considerare severità della malattia, BMI, età e volume cartilagineo. In conclusione, l'HA IA rappresenta un'opzione terapeutica efficace per pazienti con KOA lieve-moderata, soprattutto se trattati precocemente e con un BMI normale o basso. Ulteriori ricerche sono necessarie per ottimizzare la selezione dei pazienti e migliorare l'efficacia del trattamento.

Tabella riassuntiva: Predittori di risposta clinica all'IAHA

Fattore	Descrizione	Effetti sulla risposta
Severità della malattia	La gravità radiologica (KL, Ahlback, JSN) è un predittore chiave. La malattia lieve-moderata risponde meglio.	Risposte migliori con KL I-III; risposta limitata con KL IV.
Dolore iniziale	Livelli di dolore elevati al baseline sono talvolta associati a una maggiore risposta.	Effetti controversi: alcuni studi suggeriscono benefici migliori.
BMI/Obesità	Pazienti con BMI normale tendono a rispondere meglio rispetto agli obesi.	Obesità riduce la probabilità di risposta, ma non annulla i benefici.
Età	Pazienti più giovani rispondono meglio, ma anche gli anziani traggono benefici in caso di malattia lieve.	Risposta migliore nei giovani; effetti comunque significativi negli anziani.
Sesso	Differenze marginali: alcuni studi segnalano vantaggi per gli uomini, ma i dati sono inconcludenti.	Nessun impatto significativo costante.
Volume cartilagineo	Un maggiore volume cartilagineo è associato a risposte migliori.	Volume più alto predice una migliore risposta clinica.

KiOmedine^{vs one}

NUOVA CLASSE DI PRODOTTI:
CARBOSSIMETIL-CHITOSANO

12 mesi di benefici
clinici comprovati*

Il trattamento di
scelta per l'artrosi
refrattaria del ginocchio

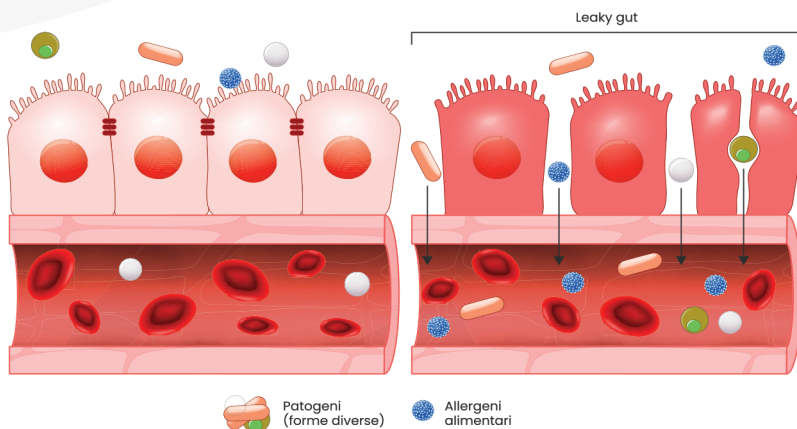
Impianto fluido a
singola iniezione, unico
nel suo genere

PROGETTATO PER MIGLIORARE LA
LUBRIFICAZIONE DELLE ARTICOLAZIONI
E PER PROTEGGERE DALLO STRESS OSSIDATIVO
DANNOSO, RIDUCENDO IN QUESTO MODO
IL PESO FISICO E SOCIALE DELL'ARTROSI

Sapevi che molti problemi hanno la loro origine in un intestino infiammato?

Intestino Sano

- Normopeso
- Attività intestinale regolare
- Benessere
- Pelle luminosa e compatta



Intestino Infiammato

- Pancia gonfia e meteorismo
- Stress e colite
- Intolleranze alimentari
- Obesità e insulino-resistenza
- Digestione lenta e gastrite
- Abbassamento difese immunitarie
- Malattie della pelle
- Cistiti e candidosi

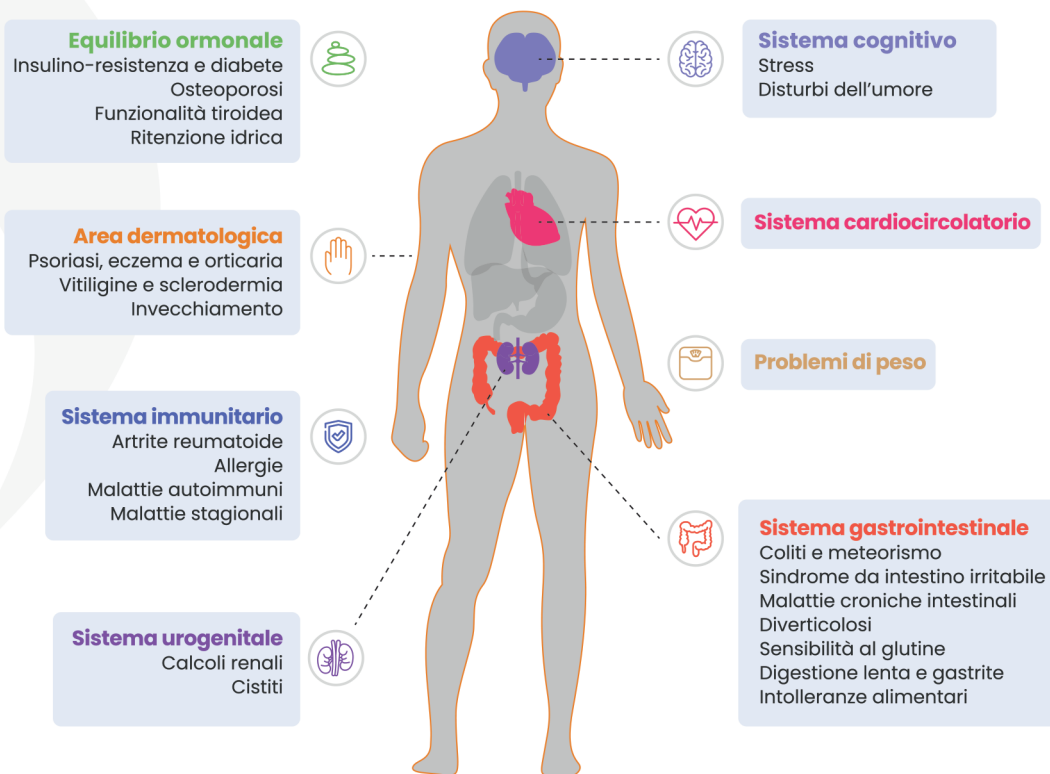
Che cosa ottieni dall'analisi del microbiota?

- 1 Una fotografia istantanea dello stato di salute del tuo intestino.
- 2 Indicazioni specifiche su come ottimizzare la tua dieta e il tuo stile di vita.
- 3 Una terapia su misura con prebiotici, probiotici e integratori.

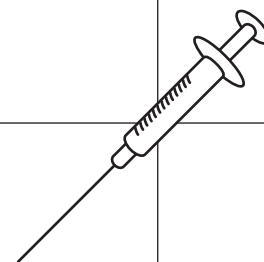


Non solo per il benessere intestinale

L'infiammazione intestinale può provocare sintomi fastidiosi anche in altri distretti:



Terapia intra-articolare dei disordini temporomandibolari con acido ialuronico intercalato



Massimiliano Ricci (Maxillo Facciale, Odontostomatologia, Massa Carrara)
Ezio Costa (Odontostomatologia, direttore della Ezio Costa Accademy, Verona)
Carlo Palmieri (Maxillo Facciale, Medicina Odontoiatrica Forense, Pescara)
Italo Capparucci (Dipartimento di Scienze Biomolecolari, Università di Urbino Carlo Bo, Urbino)
Alberto Migliore (Reumatologia Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli, Roma)
Piero Sestili (Dipartimento di Scienze Biomolecolari, Università di Urbino Carlo Bo, Urbino)
Elena Barbieri (Dipartimento di Scienze Biomolecolari, Università di Urbino Carlo Bo, Urbino)
Giuseppe De Angelis (Dipartimento di Scienze Biomolecolari, Università di Urbino Carlo Bo, Urbino)

INTRODUZIONE

L'articolazione temporo-mandibolare (ATM) è una articolazione complessa che coinvolge una combinazione di movimenti di scivolamento e rotazione per consentire una corretta funzione masticatoria. Se questo allineamento si altera, i muscoli compensano con movimenti anomali che alterano la struttura dell'articolazione, o dei legamenti o dei muscoli a supporto che ne permettono il movimento, determinando una disfunzione.

Il disturbo/disordine temporo-mandibolare è la seconda patologia muscoloscheletrica cronica più comune dopo la lombalgia cronica. Poiché il dolore nel disturbo temporo-mandibolare può influire sulle attività quotidiane, sul funzionamento psicosociale e sulla qualità della vita di un individuo, è importante diagnosticare accuratamente questi complessi disturbi muscoloscheletrici per fornire la migliore assistenza clinica (1).

I disturbi temporo-mandibolari (DTM) comprendono diversi disturbi (2), la tabella 1 riporta la classificazione tassonomica dei DTM pubblicata dall' "International RDC/TMD Consortium Network" (2-3)

Tab 1 Tassonomia dei disturbi dell'articolazione temporomandibolare

I. Disturbi temporomandibolari	II. Disturbi della muscolatura masticatoria
a. Dolore articolare	a. Dolore muscolare
b. Disturbi articolari	i. Mialgia
i. Disturbi del disco	ii. Tendinite
ii. Disturbi dell'ipomobilità diversi dai disturbi del disco	iii. Miosite
iii. Disturbi da ipermobilità	iv. Spasmo
c. Malattie articolari	b. Contrattura
i. Malattia degenerativa delle articolazioni	c. Ipertrofia
ii. Artrite sistemica	d. Neoplasia
iii. Disturbi da ipermobilità	e. Disturbi del movimento
c. Malattie articolari	f. Dolore muscolare masticatorio attribuito a disturbi del dolore sistemico/centrale
i. Malattia degenerativa delle articolazioni	III. Cefalea
ii. Artrite sistemica	a. Cefalea attribuita a TMD
iii. Condilosi/riassorbimento condilare idiopatico	IV. Strutture associate
iv. Osteocondrite dissecante	a. Iperplasia coronoidea
vi. Neoplasia	
vii. Condromatosi sinoviale	
d. Fratture	
e. Disturbi congeniti/di sviluppo	

L'associazione American Academy of Orofacial Pain, stima che il 40-75% della popolazione presenta almeno un segno della malattia, ma solo il 33% riferisce almeno un dei sintomi della malattia. Inoltre, la presenza di segni e sintomi in altri distretti anatomici (cervicalgia, cefalea, alterazioni posturali) indicano la necessità di un approccio interdisciplinare e non esclusivamente odontoiatrico (14).

La frequenza di manifestazione dei ATM varia dal 8% al 15%, con maggiore interesse nelle donne e nella popolazione tra 35-45 anni. Il dolore si presenta maggiormente dopo la pubertà e nell'80% dei casi negli individui di sesso femminile (1). I fattori eziologici ipotizzati sono: fattori genetici, anatomici e ormonali anche associati a traumi, variazioni occlusali, digrignamento eccessivo dei denti, componenti psico-sociali (stress emotivo etc.).

I cambiamenti degenerativi alterano i rapporti tra la capsula, il disco articolare e i muscoli masticatori, specialmente il muscolo pterigoideo laterale; alcuni studi sottolineano come l'over use di uno dei capi della parte laterale del muscolo (spesso il capo superiore) sia tra le cause primarie di dolore (3). Inoltre, l'iperattività dello stesso può causare la dislocazione interna del disco, ovvero una disfunzione meccanica causa di rumore articolare (crepitii e sensazione di "click"), dolore e grave limitazione dei movimenti (blocco della mandibola in una determinata posizione). I sintomi condizionano la qualità di vita della persona determinando difficoltà nel masticare e deglutire il cibo, nella comunicazione verbale e nella respirazione (14), ai quali possono frequentemente aggiungersi sintomi come acufeni e vertigini (5-7).

Il trattamento del dolore che spesso accompagna la sindrome temporo-mandibolare può essere effettuato con FANS, mentre i miorilassanti possono aiutare a ridurre la tensione muscolare; è importante rilevare che quanto prima viene diagnosticata la presenza di un disturbo temporo-mandibolare, maggiori saranno le possibili scelte terapeutiche.

Spesso è utile l'applicazione di un bite (doccia in resina da adattare a una delle due arcate dentarie), specie nei soggetti che tendono a digrignare i denti. Se la causa della sindrome è un problema di allineamento dei denti, si richiede l'intervento dell'odontoiatra. Inoltre, c'è evidenza dell'efficacia della tossina botulinica nella gestione del dolore orofacciale (6) e nella modulazione dell'attività muscolare dei muscoli masticatori (bruxismo) (4). Nei casi di malformazioni anatomiche che impediscano la chiusura della bocca si può prendere in considerazione l'intervento chirurgico.

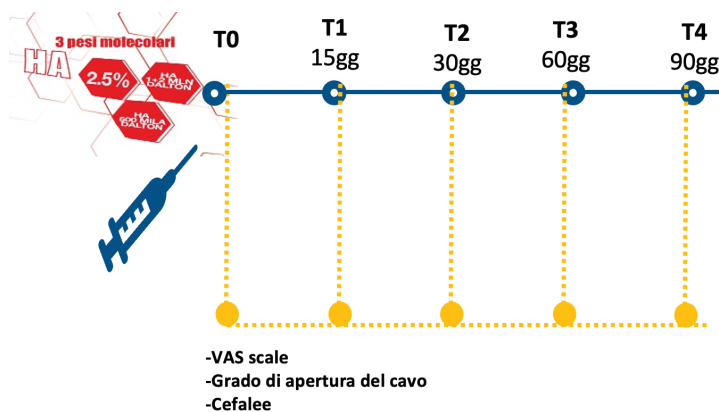
La terapia invasiva ha lo scopo di preservare la sinovia, il disco fibrocartilagineo (menisco), ridurre il carico articolare, preservare la mobilità articolare, preservare la cartilagine. Sono considerati tra gli interventi terapeutici: l'utilizzo di HA, l'artrocentesi, l'artroscopia.

RAZIONALE DEL LAVORO

Il razionale di questo lavoro osservazionale è di valutare l'efficacia clinica e la sicurezza d'uso di un acido ialuronico cross-linkato intercalato nel trattamento della DTM, considerando l'efficacia dimostrata di tali dispositivi medici su altre articolazioni come ginocchio ed anca, ponendo come basi la natura eziologica della patologia e la capacità intrinseca dell'acido ialuronico, soprattutto per alcune formulazioni, di garantire un effetto cuscinetto all'interno della articolazione e di ripristinare le condizioni reologiche e fisiologiche in articolazioni compromesse come nel caso della DTM; le valutazioni si sono concentrate sul dolore, a livello auricolare ed inglobando la valutazione anche sulla presenza di cefalee, la capacità di movimento dell'articolazione gli scrosci articolari.

METODI

Sono stati studiati e valutati 20 pazienti con diagnosi di disfunzione temporo-mandibolare, (12 Fe 8M), con una età media di 55 anni e 9 mesi; tutti al momento dell'inclusione dello studio presentavano: un buono stato di salute, adeguata alimentazione, stile di vita non sedentario appropriato alla età, assenza di comorbidità articolari, né erano stati trattati precedentemente con nessuna procedura riabilitativa o farmacologica. È stato ottenuto il consenso informato come da procedura ministeriale.



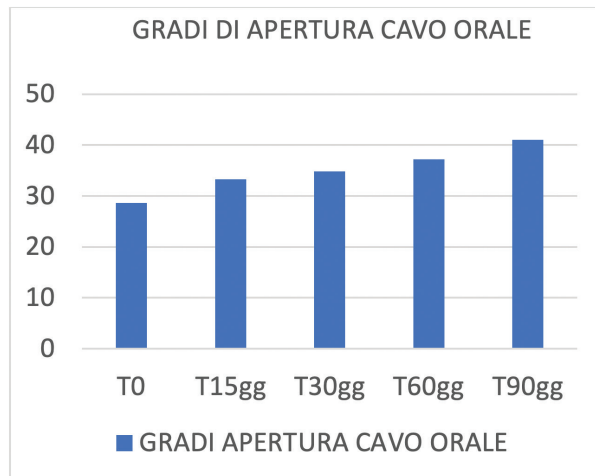
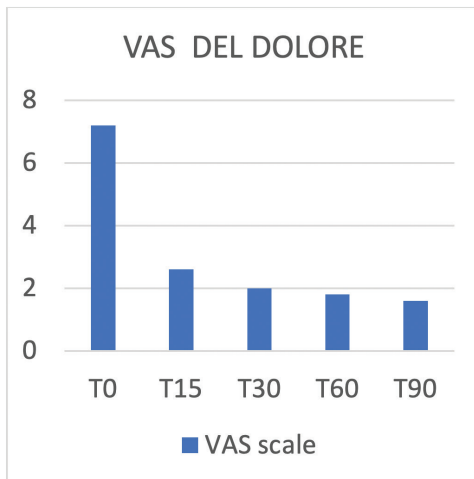
Il protocollo di trattamento prevedeva un'infiltrazione a T0 con un acido ialuronico cross-linkato intercalato di nuova generazione, formato da due frazioni cross-linkate ad alto peso molecolare di 1MLN + 2MLN Dalton, tra le quali viene intercalata una frazione a basso peso molecolare da 500K Dalton, (Regenflex Bio-Plus Light, 40mg/1,6 ML, Regenyal Laboratories S.r.L., San Benedetto del Tronto, Italy), tramite ago 25G.

Gli outcomes valutati a T0, T1 (15 gg), T2 (30 gg), T3 (60 gg) e T4 (90 gg), sono stati i seguenti: 1) Dolore pre-auricolare secondo Vas Scale; 2) Capacità di apertura del cavo orale in mm; 3) numero ed intensità delle cefalee; 4) Rumori articolari

RISULTATI

La valutazione dei dati ha indicato sin dal T1, un netto miglioramento, costante e graduale della condizione clinica dei pazienti in tutti gli outcomes valutati. La media della scala VAS del dolore al momento della stadiazione prima del trattamento si attestava su un valore di 7.2 punti, la riduzione registrata è stata del 64% alla valutazione in itinere a 15gg dalla somministrazione con una media di 2.6 punti, attenendosi ad una proiezione del 82% alla chiusura del follow-up. Tale dato è stato affiancato consensualmente da un aumento del 24% della capacità di apertura della cavità orale, con un recupero medio di 4,65 mm già dalla prima valutazione a 15gg, riportando i valori nei range minimi alla chiusura del follow-up a 90gg, secondo quanto ripostato dalla bibliografia internazionale.

I 6 pazienti che al momento dell'inclusione riportavano cefalee persistenti (5) hanno presentato una riduzione del 80%, con la presenza di condizione di cefalee in un solo paziente; altresì i pazienti che presentavano rumori articolari hanno riferito del 23%.



CONCLUSIONI

La valutazione dei risultati ottenuti dall'analisi statistica dei dati rilevati clinicamente, suggerisce come un acido ialuronico, costituito da una miscela di acido ialuronico ad alto peso molecolare nella quale viene intercalata una a basso peso molecolare, sia capace di determinare come beneficio clinico un significativo miglioramento della funzionalità articolare, garantendo un visibile upgrade della qualità della vita del paziente grazie al recupero della funzionalità della articolazione temporomandibolare e alla scomparsa della fastidiosa sintomatologia ad essa associata.(7)

Le peculiari proprietà di viscosupplementazione e di viscoinduzione determinate dalle proprie caratteristiche della miscela acido ialuronico intercalato, con elevata capacità di distribuirsi omogeneamente nella camera articolare grazie ad una matrice 3D estremamente flessibile, può essere responsabile del ripristino della articolazione nelle sue proprietà fisiologiche associando a ciò un'azione analgesica rapida e mantenuta nel tempo per almeno 3 mesi.

Quanto emerso merita un ulteriore approfondimento con una valutazione del paziente a lungo termine, ad elevata distanza temporale dall'infiltrazione con HA, al fine di verificare l'efficacia in un lasso di tempo maggiore, così da valutare non solo l'azione viscosupplementativa dimostrata dati alla mano, ma l'effetto riparativo e di ripristino delle proprietà fisiologiche e reologiche articolari; sulla base di ciò è di lungimiranza scientifica ragionare su un concetto di rigidità articolare a tal fine andrebbe accompagnata parallelamente una valutazione osservazionale sul trattamento del comparto muscolo-tendineo della medesima articolazione, al fine di valutare il risultato di una sincronizzazione, chiaramente in tempi differenti ma con i medesimi markers valutati, tra comparto cartilagineo e tessuti molli come dimostrato per altre articolazioni.

Bibliografia

1. Temporomandibular Joint Disorders and Orofacial Pain. Mansur Ahmad, BDS, PhD*, Eric L. Schiffman, DDS, MS
2. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, et al. Diagnostic criteria for temporomandibular disorders (DC/TMD) for clinical and research applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and orofacial pain special interest group. *J Oral Facial Pain Headache* 2014;28(1):6–27.
3. Peck CC, Goulet JP, Lobbezoo F, et al. Expanding the taxonomy of the diagnostic criteria for temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil* 2014;41(1):2–23.
4. Matteo Val, Robert Delcanho, Marco Ferrari, Luca Guarda Nardini and Daniele Manfredini. Is Botulinum Toxin Effective in Treating Orofacial Neuropathic Pain Disorders? A Systematic Review
5. Bussone, G. Casucci, F. Frediani, *Le cefalee: manuale teorico-pratico*, Springer Verlag; 2008 edizione (18 ottobre 2007);
6. Riccardo Ciancaglini, *Gnatologia e dolori oro-facciali*, Elsevier (1° dicembre 2007);
7. Osvaldo Sponzilli, Giovanni Francesco di Paolo, Marco Lombardozzi, *il nuovo corpo e la mente*, Edizioni Mediterranee (7 aprile 2016).