Identificazione del paziente per prodotto per articolazione

Alberto Migliore

SOCIETÀ ITALIANA
G.U.I.D.A.
PER LA GESTIONE UNIFICATA E INTERDISCIPLINARE
DEL DOLORE MUSCOLO-SCHELETRICO E DELL'ALGODISTROFIA

I° Congresso Nazionale Società Italiana G.U.I.D.A
Per la Gestione Unificata e Interdisciplinare del Dolore Muscolo – scheletrico e dell'Algodistrofia
Napoli, 9 -11 Marzo 2017
Hotel Royal Continental

Le opzioni

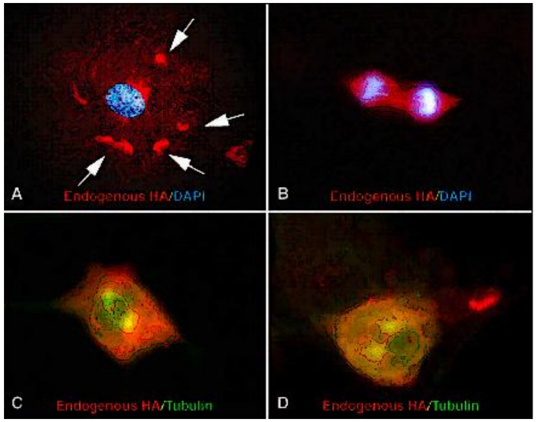
- ✓ HA
- ✓ Steroide
- ✓ PRP
- ✓ Collageno

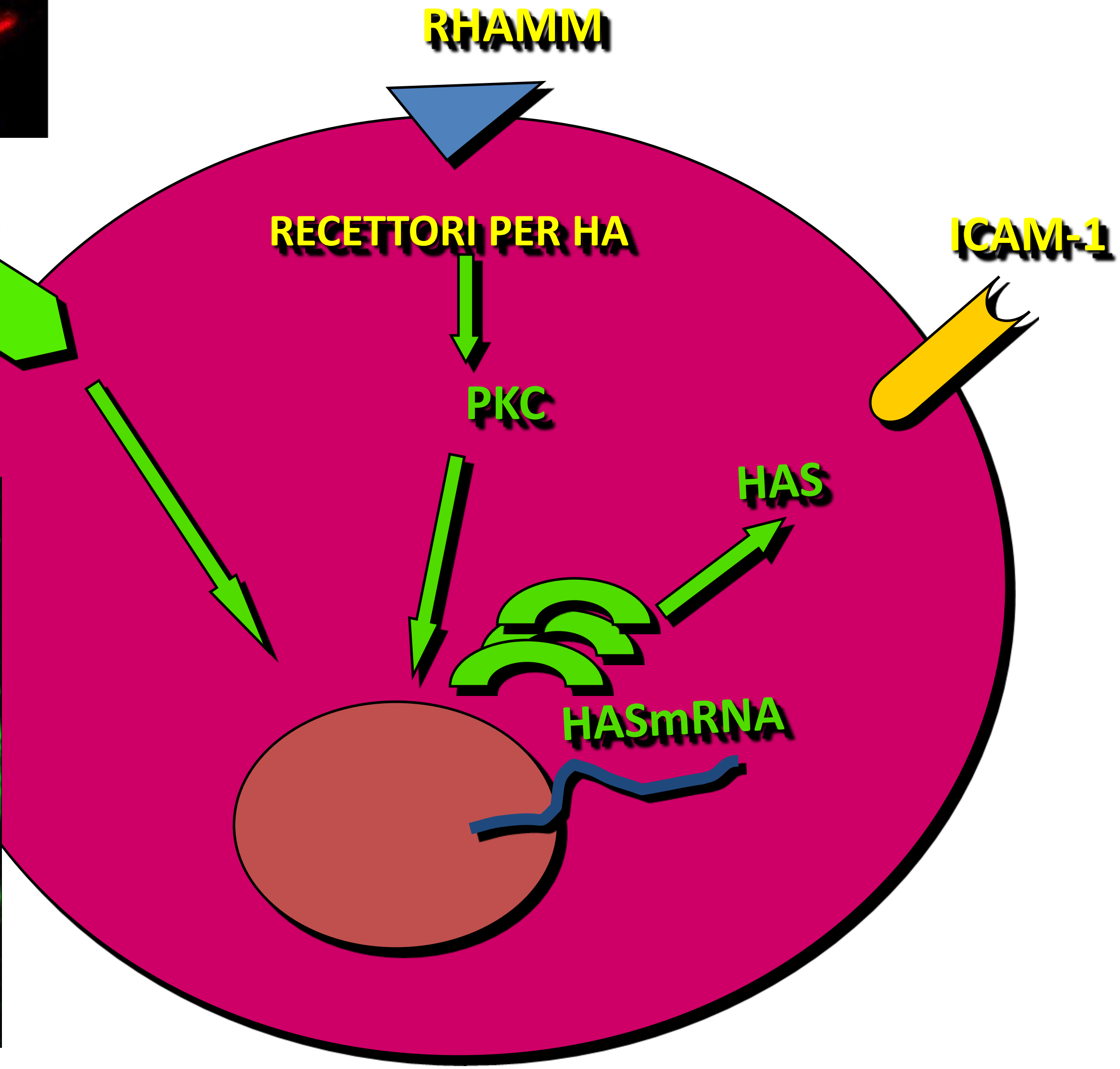
COME AGISCE L’ACIDO IALURONICO

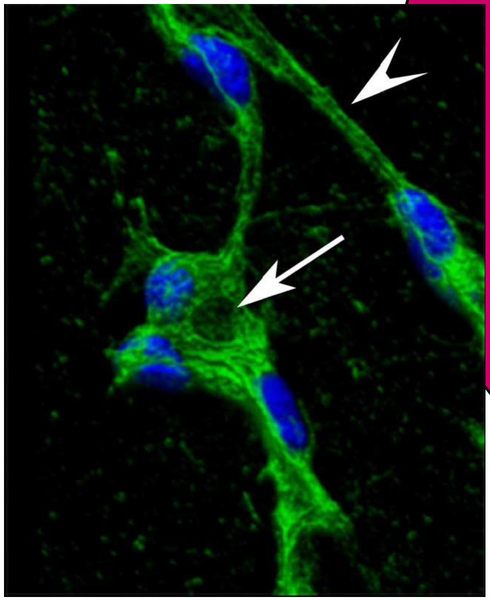
Meccanismo di azione dell’acido ialuronico

- L’acido ialuronico si lega diversi recettori specifici
- Tali recettori appartengano alla famiglia delle hyaloaderine
- Essi sono: CD44, ICAM1, HARE
- RHAMM (recettore per la mobilità mediata dall’acido ialuronico)
- Il più importante di essi è il CD 44

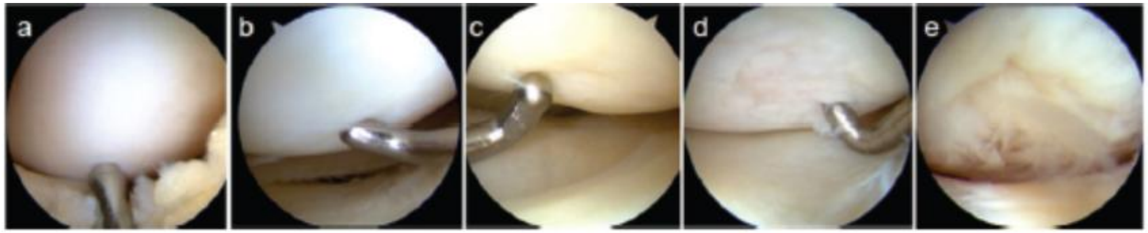
RECETTORI PER HA: IALADERINE DI MEMBRANA

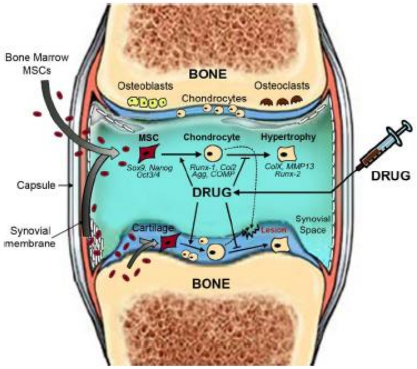

A
Endogenous HA/DAPI
B
Endogenous HA/DAPI
C
Endogenous HA/Tubulin
D
Endogenous HA/Tubulin

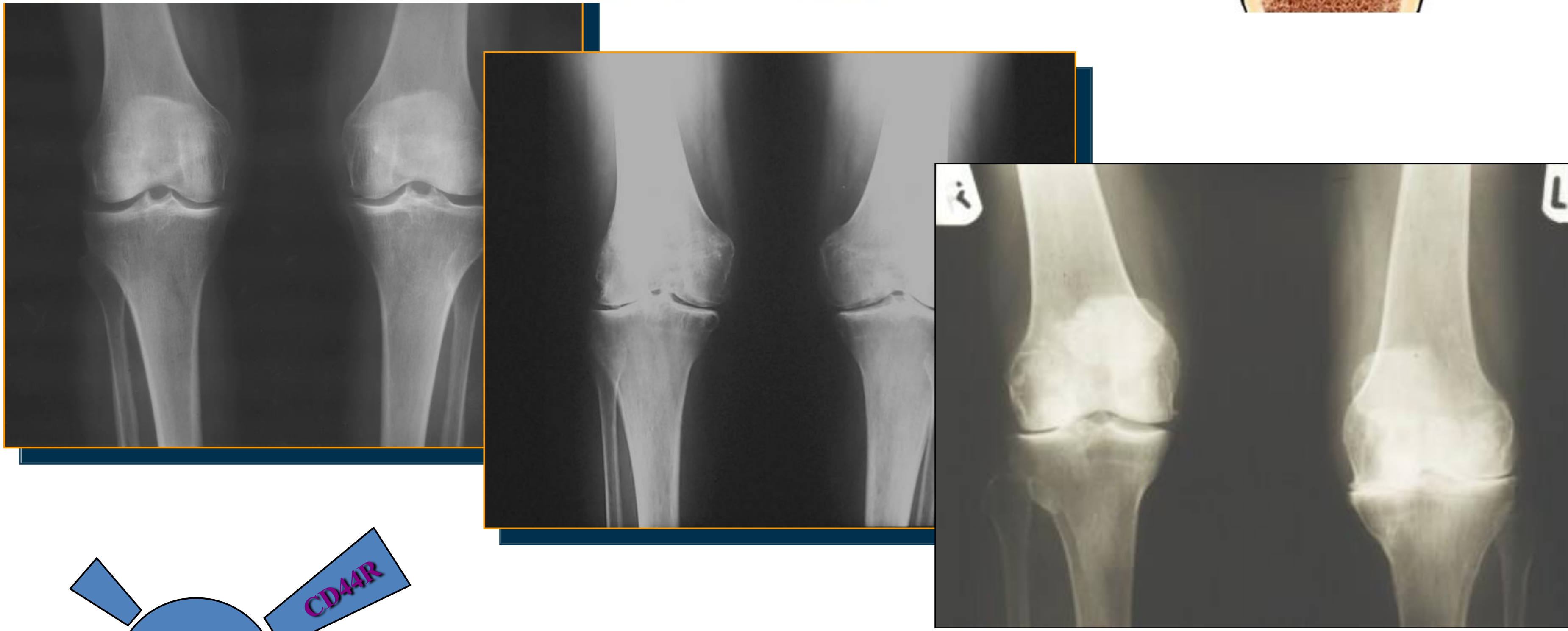

RHAMM
CD 44
RECETTORI PER HA
ICAM-1
PKC
HAS
HASmRNA

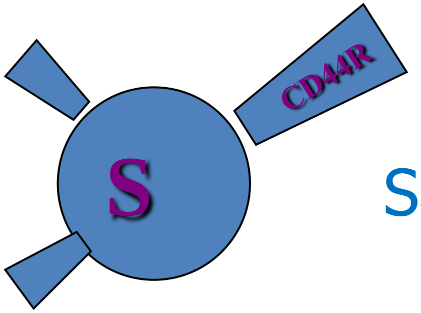


Different stages of OA




Bone Marrow MSCs
BONE
Osteoblasts
Chondrocytes
Osteoclasts
MSC
Chondrocyte
Hypertrophy
Sox9, Nanog Oct3/4
Runx-1, Col2 Agg, COMP
ColX, MMP13 Runx-2
DRUG
Capsule
DRUG
Synovial membrane
Cartilage
Lesion
Synovial Space
BONE





Same expression of CD44R?

Indicazioni

Terapia di 1° linea

- artrosi di grado iniziale intermedio (K/LI-II-III)
- artrosi di grado elevato nel giovane adulto

Terapia di 2° linea

- artrosi di grado elevato inoperabile o in attesa di intervento

La posologia sintomatica

Anca: 1 iniezione ogni sei mesi, aumentabile fino a 4/anno

Ginocchio: 1 ciclo ogni 8-12 mesi

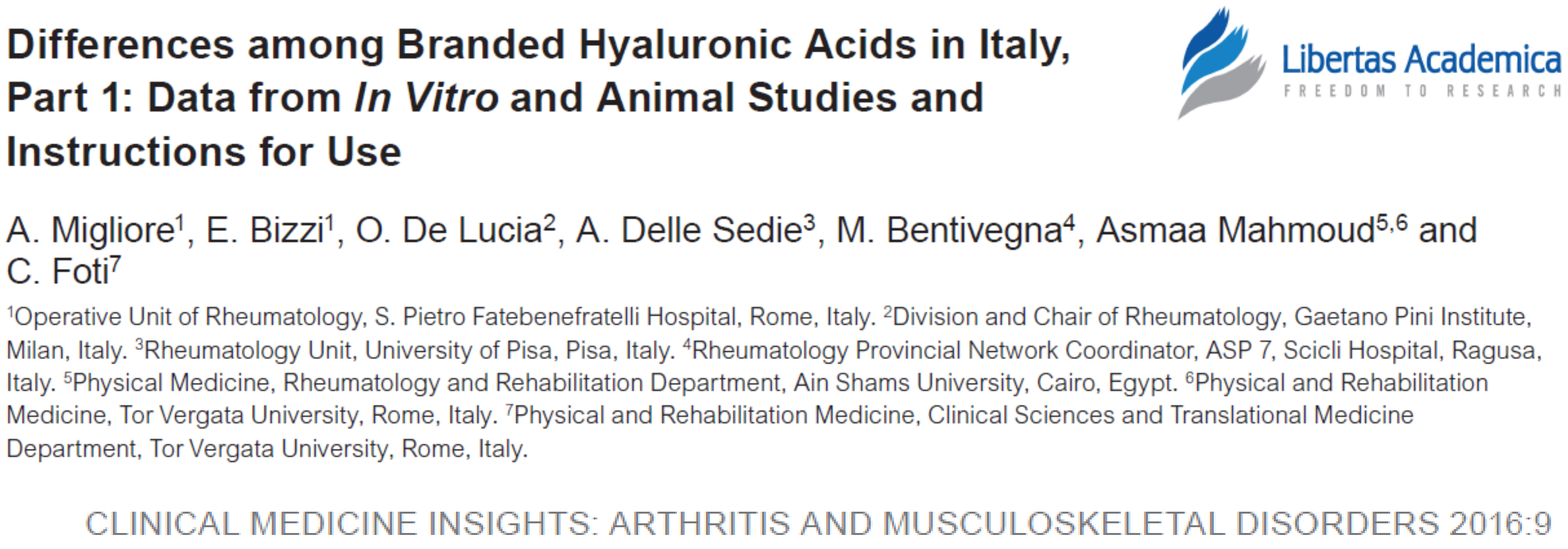
Personalizzazione del trattamento

Ciclicità del trattamento

Attenzione alla corretta diagnosi !

- Entesite (peritrocanterica, zampa d’oca)
- Sofferenza dell’osso sottocondrale
- Borsite (ileopsoas, cisti di baker)
- Condrocalcinosi
- Coxite in corso di spondiloartrite

ANTIAGE TEP



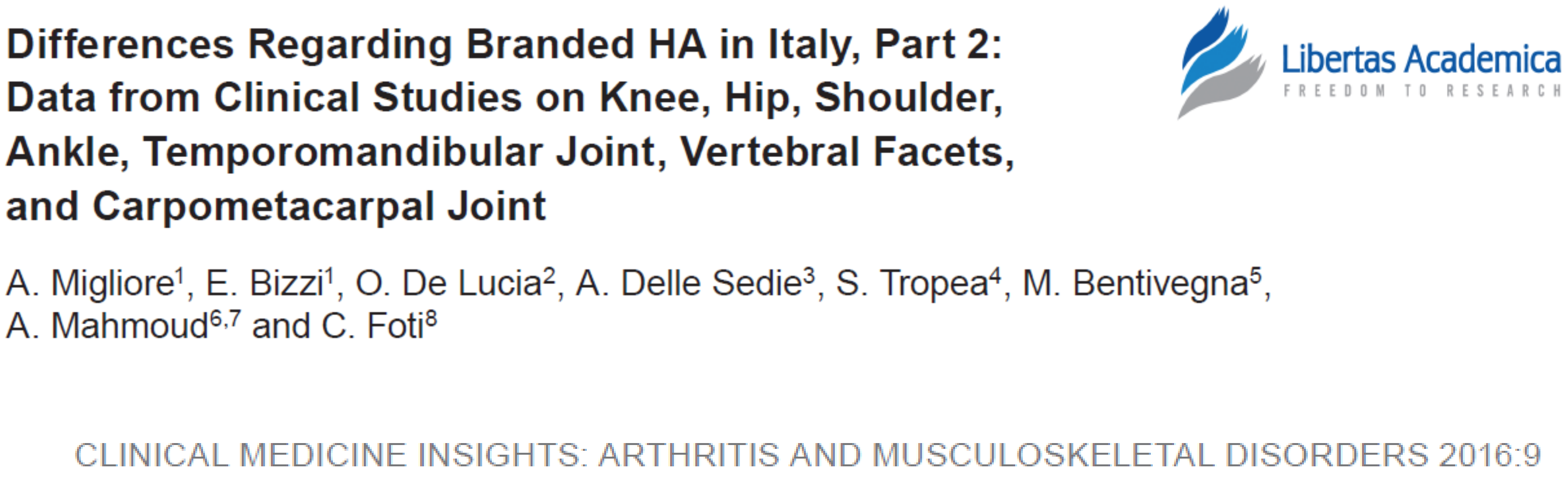
Differences among Branded Hyaluronic Acids in Italy, Part 1: Data from *In Vitro* and Animal Studies and Instructions for Use

Libertas Academica
FREEDOM TO RESEARCH

A. Migliore[1], E. Bizzi[1], O. De Lucia[2], A. Delle Sedie[3], M. Bentivegna[4], Asmaa Mahmoud[5,6] and C. Foti[7]

[1]Operative Unit of Rheumatology, S. Pietro Fatebenefratelli Hospital, Rome, Italy. [2]Division and Chair of Rheumatology, Gaetano Pini Institute, Milan, Italy. [3]Rheumatology Unit, University of Pisa, Pisa, Italy. [4]Rheumatology Provincial Network Coordinator, ASP 7, Scicli Hospital, Ragusa, Italy. [5]Physical Medicine, Rheumatology and Rehabilitation Department, Ain Shams University, Cairo, Egypt. [6]Physical and Rehabilitation Medicine, Tor Vergata University, Rome, Italy. [7]Physical and Rehabilitation Medicine, Clinical Sciences and Translational Medicine Department, Tor Vergata University, Rome, Italy.

CLINICAL MEDICINE INSIGHTS: ARTHRITIS AND MUSCULOSKELETAL DISORDERS 2016:9



Differences Regarding Branded HA in Italy, Part 2: Data from Clinical Studies on Knee, Hip, Shoulder, Ankle, Temporomandibular Joint, Vertebral Facets, and Carpometacarpal Joint

Libertas Academica
FREEDOM TO RESEARCH

A. Migliore[1], E. Bizzi[1], O. De Lucia[2], A. Delle Sedie[3], S. Tropea[4], M. Bentivegna[5], A. Mahmoud[6,7] and C. Foti[8]

CLINICAL MEDICINE INSIGHTS: ARTHRITIS AND MUSCULOSKELETAL DISORDERS 2016:9

67 Acidi Jaluronici commercializzati per uso intra-articolare

Arthrum
Arthrum 2,5%
Artrosulfur HA
Artz®/Supartz®
Condrovisc
Coxarthrum®
Durolane®
Durolane sj
Euflexxa®
Fermathron S
Fermathron plus
Go-On®
Go-On® Mini
Go-On matrix

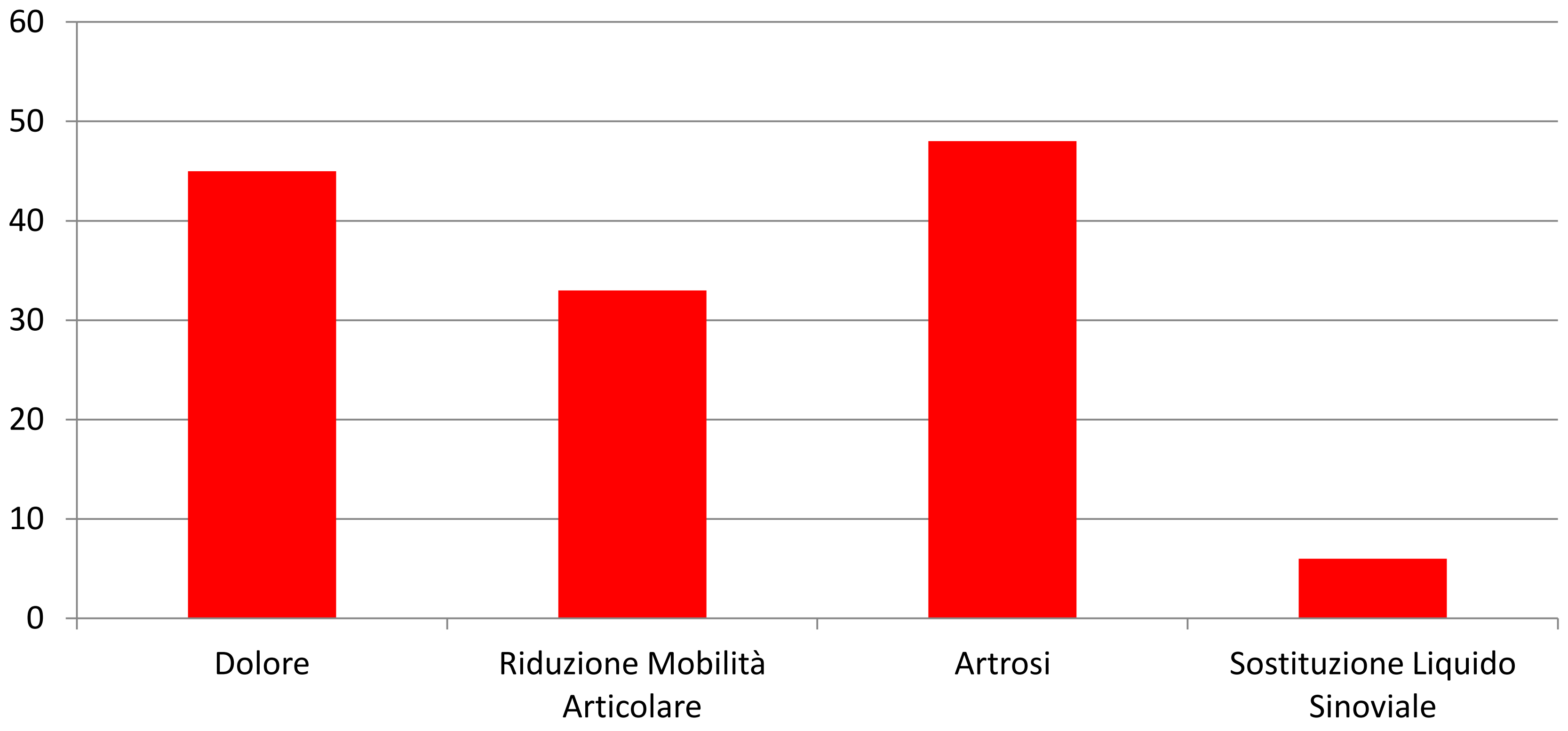
Hyalart®
Hyalgan®
Hyalubrix®
Hyalubrix® 60/Hyalone®
Hymovis®
Inartral
Intragel® 0.8%
Intragel® 1.6%
Intragel® Mini
Jointex®
Jointex® Starter
Jointex® Mini
Jonexa®

Kartilage
Kartilage cross
MonoVisc®
Orthovisc®
Orthovisc® mini
Ostenil®
Ostenil® Plus
Ostenil® mini
Proial
Promovia
RenehaVis®
Rhizarthrum®
Sinovial®
Sinovial® Forte
Sinovial® Mini
Sinovial® One
SportVis®

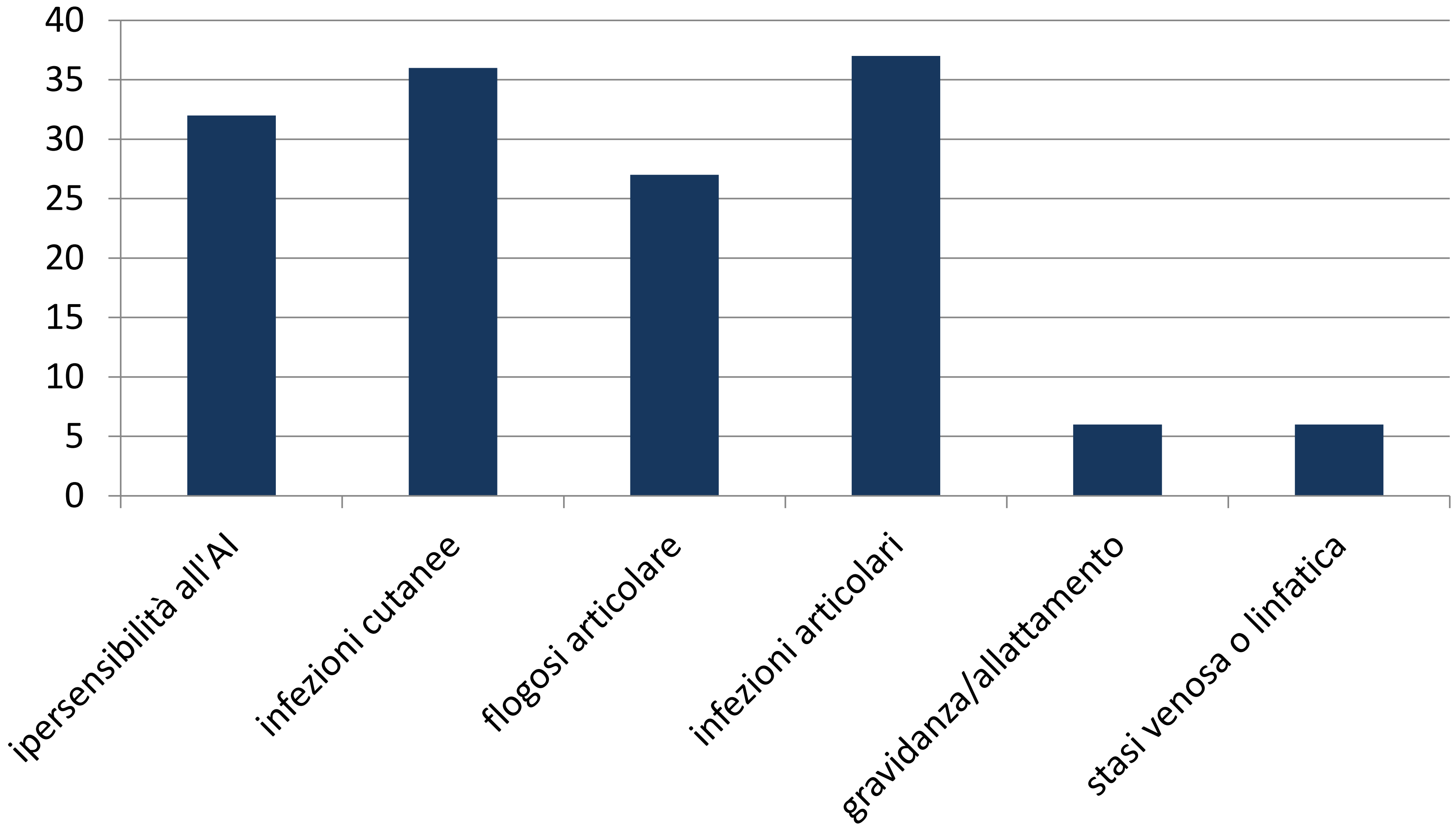
Structovial®
Synocrom®
Synocrom® mini
Synocrom® Forte
Synocrom® Forte One
Synolis® V-A
Synvisc®
Synvisc® One
Yaral®
Yaral® Forte
Yaral® Mini
Viscoplus
Viscoplus gel

Indicazioni alla somministrazione

Seguendo il foglietto illustrativo degli acidi jaluronici:



Controindicazioni alla somministrazione



Contents lists available at ScienceDirect

Seminars in Arthritis and Rheumatism

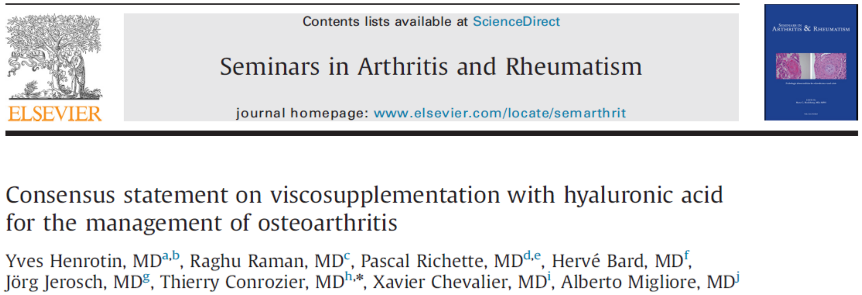
journal homepage: www.elsevier.com/locate/semarthrit

Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis

Yves Henrotin, MD[a,b], Raghu Raman, MD[c], Pascal Richette, MD[d,e], Hervé Bard, MD[f], Jörg Jerosch, MD[g], Thierry Conrozier, MD[h,*], Xavier Chevalier, MD[i], Alberto Migliore, MD[j]

Semin Arthritis Rheum. 2015 Apr 30

ACCORDO UNANIME


Contents lists available at ScienceDirect

Seminars in Arthritis and Rheumatism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/semarthrit

Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis

Yves Henrotin, MD[a,b], Raghu Raman, MD[c], Pascal Richette, MD[d,e], Hervé Bard, MD[f], Jörg Jerosch, MD[g], Thierry Conrozier, MD[h,*], Xavier Chevalier, MD[i], Alberto Migliore, MD[j]

La Vs é efficace nel trattamento della OA di ginocchio di grado lieve e moderato

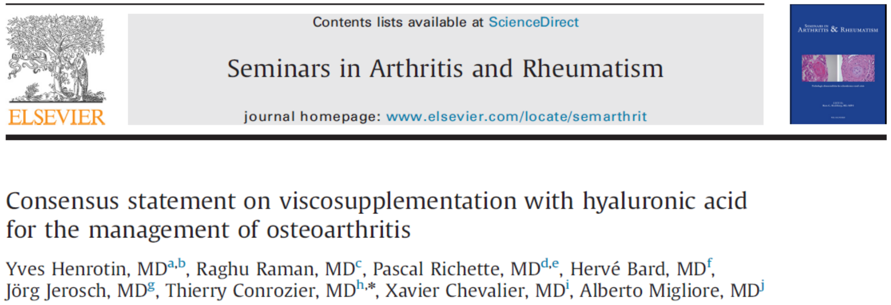
La Vs non é una alternativa alla chirurgia nelle forme avanzate di OA dell'anca

La VS é un trattamento ben tollerato dell' OA del ginocchio e di altre articolazioni

La VS non dovrebbe essere usata solo nei casi di fallimento della terapia analgesica e con NSAID.

La VS va proposta come terapia “positiva” e non come una terapia da prescrivere in “mancanza di nient’altro di meglio”

ACCORDO UNANIME



Contents lists available at ScienceDirect

Seminars in Arthritis and Rheumatism

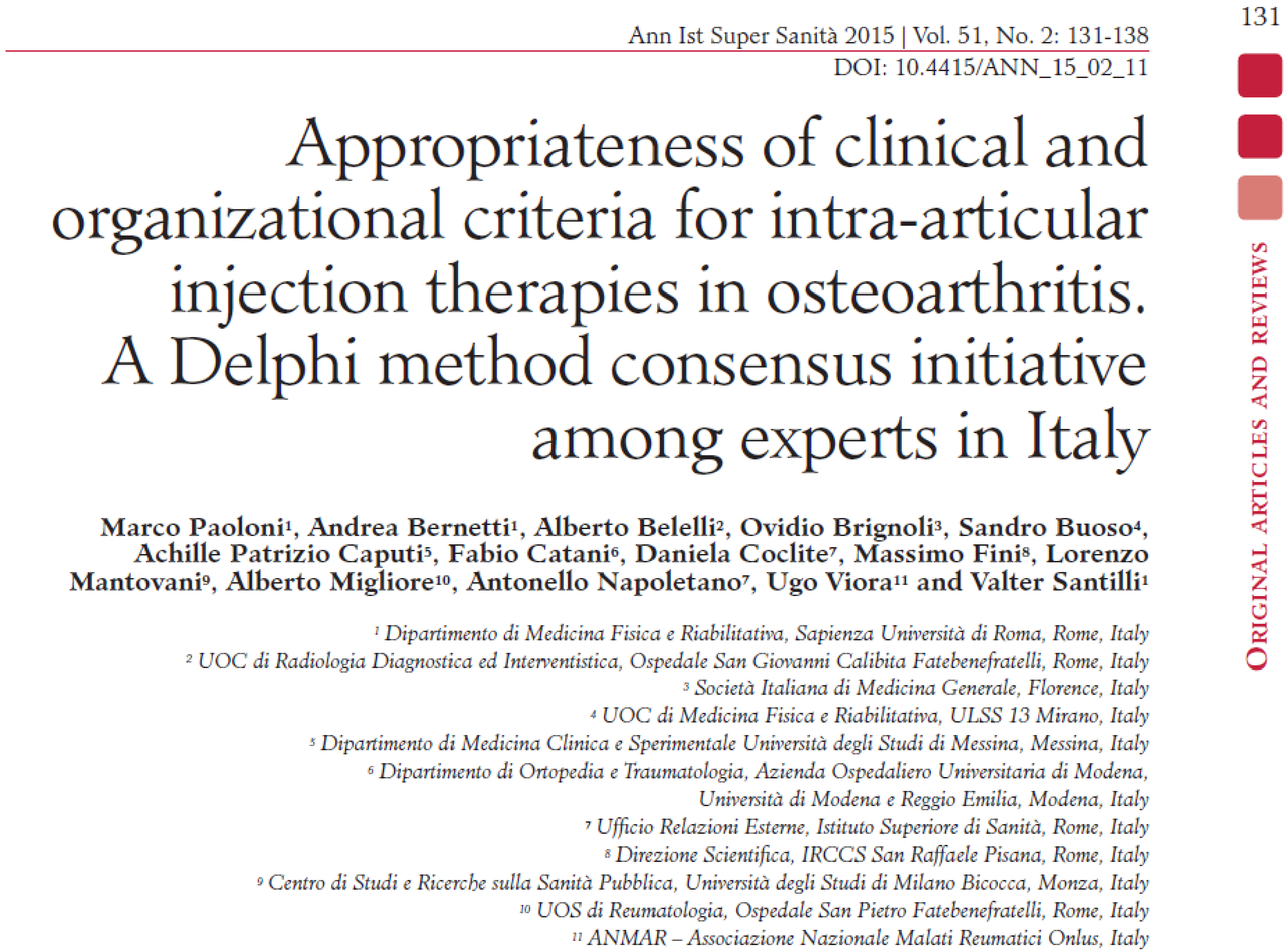
journal homepage: www.elsevier.com/locate/semarthrit

Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis

Yves Henrotin, MD[a,b], Raghu Raman, MD[c], Pascal Richette, MD[d,e], Hervé Bard, MD[f], Jörg Jerosch, MD[g], Thierry Conrozier, MD[h,*], Xavier Chevalier, MD[i], Alberto Migliore, MD[j]

- ✓Il regime di dosaggio dovrebbe essere deciso in base alla EBM
- ✓Il cross-linking prolunga la permanenza dell’acido ialuronico nella HA
- ✓Il migliore approccio per le infiltrazioni di ginocchio é il laterale
- ✓Quando la VS é attuata sotto guida fluoroscopica, l'utilizzo di contrasto deve essere il minore possibile.

Queste chiare linee guida sono state realizzate per aiutare i medici nell’utilizzo dell VS



Ann Ist Super Sanità 2015 | Vol. 51, No. 2: 131-138
DOI: 10.4415/ANN_15_02_11

Appropriateness of clinical and organizational criteria for intra-articular injection therapies in osteoarthritis. A Delphi method consensus initiative among experts in Italy

Marco Paoloni[1], Andrea Bernetti[1], Alberto Belelli[2], Ovidio Brignoli[3], Sandro Buoso[4], Achille Patrizio Caputi[5], Fabio Catani[6], Daniela Coclite[7], Massimo Fini[8], Lorenzo Mantovani[9], Alberto Migliore[10], Antonello Napoletano[7], Ugo Viora[11] and Valter Santilli[1]

[1] *Dipartimento di Medicina Fisica e Riabilitativa, Sapienza Università di Roma, Rome, Italy*
[2] *UOC di Radiologia Diagnostica ed Interventistica, Ospedale San Giovanni Calibita Fatebenefratelli, Rome, Italy*
[3] *Società Italiana di Medicina Generale, Florence, Italy*
[4] *UOC di Medicina Fisica e Riabilitativa, ULSS 13 Mirano, Italy*
[5] *Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università degli Studi di Messina, Messina, Italy*
[6] *Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italy*
[7] *Ufficio Relazioni Esterne, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy*
[8] *Direzione Scientifica, IRCCS San Raffaele Pisana, Rome, Italy*
[9] *Centro di Studi e Ricerche sulla Sanità Pubblica, Università degli Studi di Milano Bicocca, Monza, Italy*
[10] *UOS di Reumatologia, Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Rome, Italy*
[11] *ANMAR – Associazione Nazionale Malati Reumatici Onlus, Italy*

"Definizione dei criteri di appropriatezza clinica e organizzativa per il trattamento iniettivo intra-articolare della patologia osteoarticolare degenerativa"

Tabella 1a – Consenso su Accordo	(%)
Terapia iniettiva IA utile nei pazienti con OA del ginocchio e dell’anca	100,0-69,2
Terapia iniettiva IA utile nei pazienti con OA di media gravità	88,5
Il profilo di sicurezza influisce nella scelta del farmaco/medical device	90,4
La rapida azione sui sintomi influisce nella scelta del prodotto	74,5
Il mantenimento a lungo termine dei risultati influisce nella scelta del farmaco/medical device	90,4
L’interazione con altre terapie influisce nella scelta del farmaco/medical device	82,7
Il livello delle evidenze scientifiche influisce nella scelta del farmaco/medical device	86,5
AI ad alto pm e AI reticolato adeguati per terapia iniettiva IA della coxartrosi	82,0-69
AI a medio e alto pm , AI crosslinkato , AI reticolato adeguato per terapia iniettiva IA della gonartrosi	69,2-80

Tabella 1b – Consenso su Accordo	(%)
AI a medio pm con freq. 1-5 monosett. utile per terapia iniettiva IA OA in fase iniziale/di media gravità	68,0
AI reticolato con freq. 1-2 monosett. utile per terapia iniettiva IA OA in fase iniziale/di media gravità	68,0
Mancato utilizzo prodotto adeguato in terapia iniett. IA per OA per problemi di costo/no rimborsabilità	70,0
Eventi avversi gravi sono rari (>=1/10.000 a >1/1.000)	82,0
Terapia iniettiva IA utile nel management complessivo dell'OA	96,0
Terapia iniettiva IA con AI efficace sui sintomi del paziente con OA	80,0
Terapia iniettiva IA con AI efficace sul controllo oggettivo dell'OA	78,0
Terapia iniettiva IA con AI ad alto pm contribuisce a ritardare/evitare impianto protesi	68,0
Terapia iniettiva IA con AI ad alto pm o con AI crosslinkato contribuisce a ridurre uso FANS e analgesici per via sistemica	80-67

Tabella 1c – Consenso su Accordo	(%)
Studio medico privato setting appropriato per praticare le terapie iniettive IA	81,6
Ambulatorio/poliambulatorio setting appropriato per praticare le terapie iniettive IA	91,8
Struttura ospedaliera/clinica setting appropriato per praticare le terapie iniettive IA	81,6
La guida radiologica/ecografica è utile per effettuare infiltrazioni IA nell’anca	100,0
Terapia iniettiva intra-articolare utile per i pazienti con OA della spalla e della caviglia	69,2
AI a basso pm con freq. 5 monosett. utile per terapia IA di OA iniziale/di media gravità	67,3
AI ad alto pm con freq. 2-3 monosett. utile per terapia IA di OA iniziale/di media gravità	69,2
Eventi avversi lievi dopo terapia IA sono rari (≥1/10.000 a <1/1.000)	69,2
Terapia iniettiva IA con cortisonici efficace sui sintomi del paziente con OA	78,8

CORTICOSTEROIDI

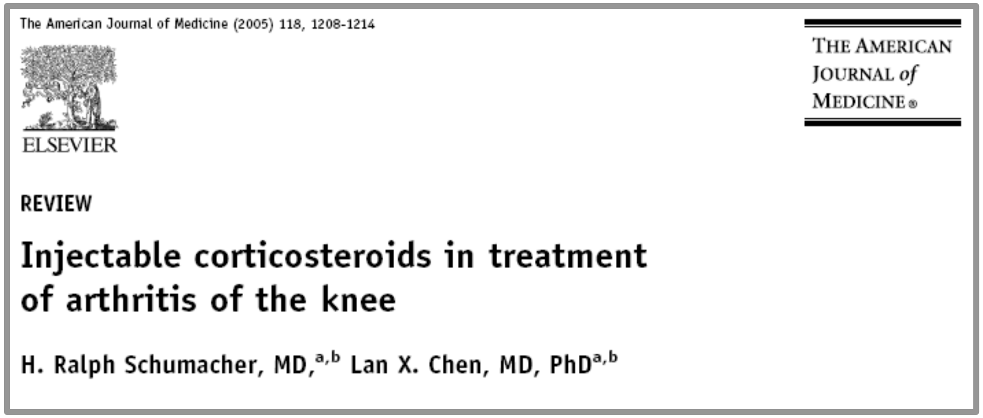
Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee (Review)

Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G

THE COCHRANE COLLABORATION®

- CS vs placebo: CS superiori a placebo nel **ridurre il dolore e persiste per 2-3 settimane (dopo la differenza non è significativa)**
- **CS vs HA: HA ha una azione più lenta, ma più duratura rispetto a CS**
- "CS vs CS: Triamcinolone esacetonide superiore a betametasone

✓indicazione: fase acuta, versamento



The American Journal of Medicine (2005) 118, 1208-1214

ELSEVIER

THE AMERICAN JOURNAL of MEDICINE®

REVIEW

Injectable corticosteroids in treatment of arthritis of the knee

H. Ralph Schumacher, MD,[a,b] Lan X. Chen, MD, PhD[a,b]

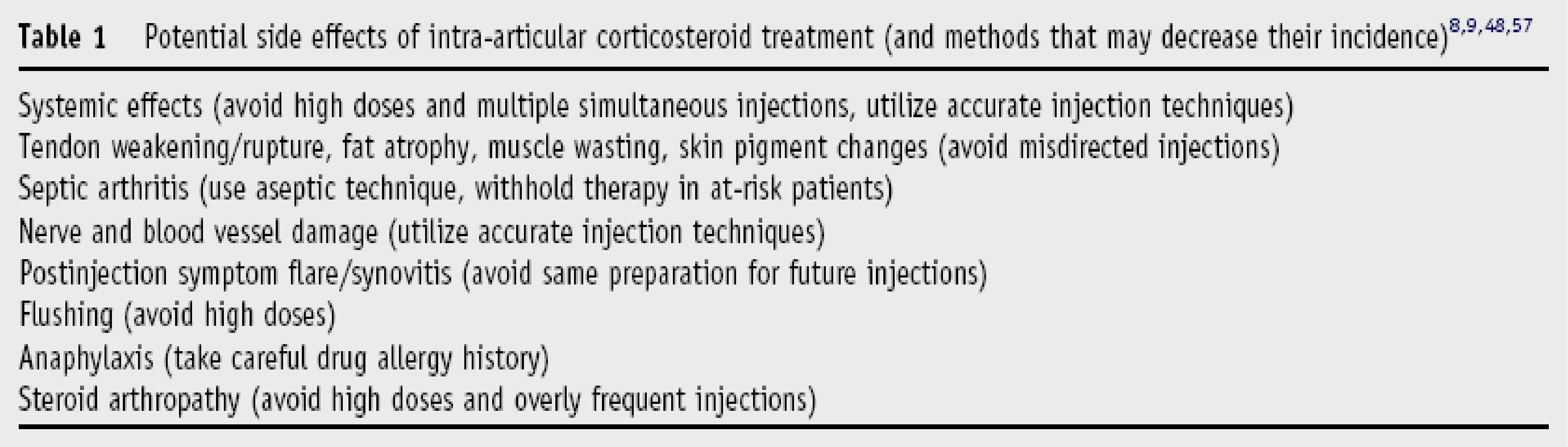


Table 1 Potential side effects of intra-articular corticosteroid treatment (and methods that may decrease their incidence)[8,9,48,57]

Systemic effects (avoid high doses and multiple simultaneous injections, utilize accurate injection techniques)
Tendon weakening/rupture, fat atrophy, muscle wasting, skin pigment changes (avoid misdirected injections)
Septic arthritis (use aseptic technique, withhold therapy in at-risk patients)
Nerve and blood vessel damage (utilize accurate injection techniques)
Postinjection symptom flare/synovitis (avoid same preparation for future injections)
Flushing (avoid high doses)
Anaphylaxis (take careful drug allergy history)
Steroid arthropathy (avoid high doses and overly frequent injections)

- ✓infiltrazioni CS ripetute possono promuovere la degradazione e la distruzione della cartilagine.
- ✓Uno studio su modello animale ha evidenziato che i CS IA sono in grado di influenzare negativamente il metabolismo articolare, non solo nella sede della infiltrazione, ma come conseguenza di un effetto sistemico anche a livello delle articolazioni non infiltrate (Celeste et al. 2004).

P R P

The rationale for the use of PRP

Numerous growth factors are within the platelets and exert a specific activity on neoproliferation, on cartilage regeneration and an antiapoptotic effect on chondroblasts:

- **-** *PDGF regulates the secretion and synthesis of collagen;*
- *- EGF causes cellular proliferation, endothelial chemotaxis and angiogenesis;*
- *- VEGF increases angiogenesis and vascular permeability;*
- *- TGF-beta stimulates the proliferation of undifferentiated MSC, stimulates chemotaxis of endothelial cells and angiogenesis;*
- *- bFGF promotes the growth and differentiation of chondrocytes and osteoblasts, stimulates mitogenesis of mesenchymal cells, chondrocytes and osteoblasts.*

Civinini et al. **Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism 2013;**

The question is:
have all PRP in each patient at any stage of disease or age the same quality and quantity of DGF, EGF, VEGF, TGF-beta and bFGF ?

We don’t know

At the moment we look only at the concentration of platelets !

Factors That the Clinician Should Consider Prior to Using PRP for OA
Younger patients appear to respond better than older patients aged 50 years
Stage of OA (treatment with PRP appears to be more suited for mild OA vs severe)
Optimal concentration of platelets (is still unknown)
Optimal centrifugation method (is still unknown)
Patient platelet count (Low baseline platelet count may preclude injection)
Cellular content (eg, remove leukocytes vs leukocyte rich preparations)
Delivery method (eg, liquid vs spray etc)
Activation method (eg, thrombin vs collagen vs intra-articular activation)
Use of local anesthetic (can have negative effects on chondrocytes)
Image guided vs non–image-guided (US appears to be more optimal)
Frequency of injections and dosing interval (not yet determined)

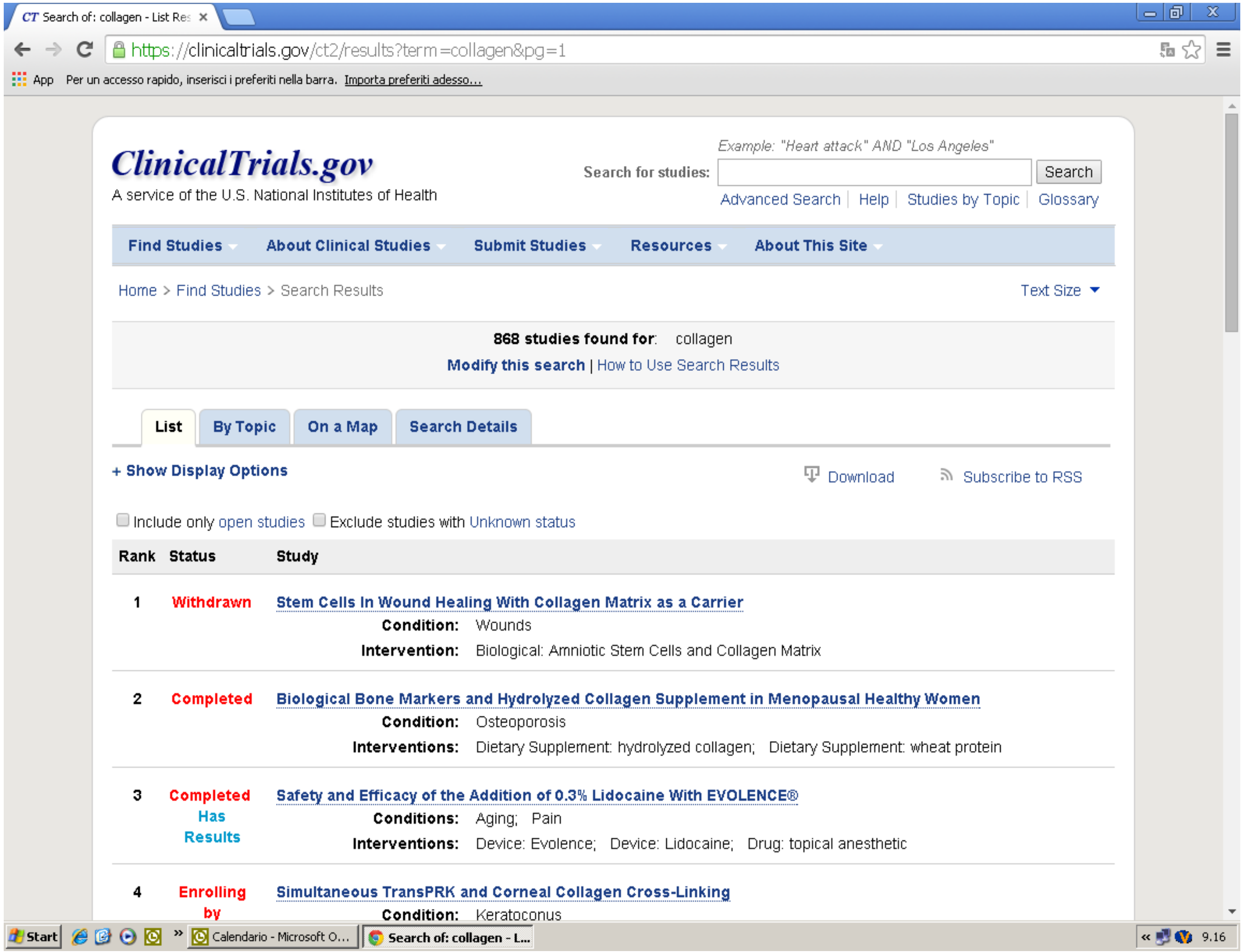
- Lack of large and well designed RCTS limits a conclusive statement on the efficacy of PRP
- it still remains to be determined whether there is only a temporary improvement in symptoms or whether PRP may play a role as disease-modifying therapy.
- Many clinical questions still have to be clarified: the timing of therapy, the volume and frequency of treatment and the ideal composition of the platelet-rich plasma. .

***Civinini et al.* Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism 2013;**

COLLAGENO

868 studies

- Oftalmology
- Implantology
- Stem cells
- Scafold
- Dermatology
- Scleroderma
- Neurology
- IA therapy


CT Search of: collagen - List Res
https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=collagen&pg=1
App Per un accesso rapido, inserisci i preferiti nella barra. Importa preferiti adesso...
Start
Calendario - Microsoft O...
Search of: collagen - L...
9.16

ClinicalTrials.gov
A service of the U.S. National Institutes of Health

Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"
Search for studies: Search
Advanced Search | Help | Studies by Topic | Glossary

Find Studies | **About Clinical Studies** | **Submit Studies** | **Resources** | **About This Site**

Home > Find Studies > Search Results — Text Size

868 studies found for: collagen
Modify this search | How to Use Search Results

List | **By Topic** | **On a Map** | **Search Details**

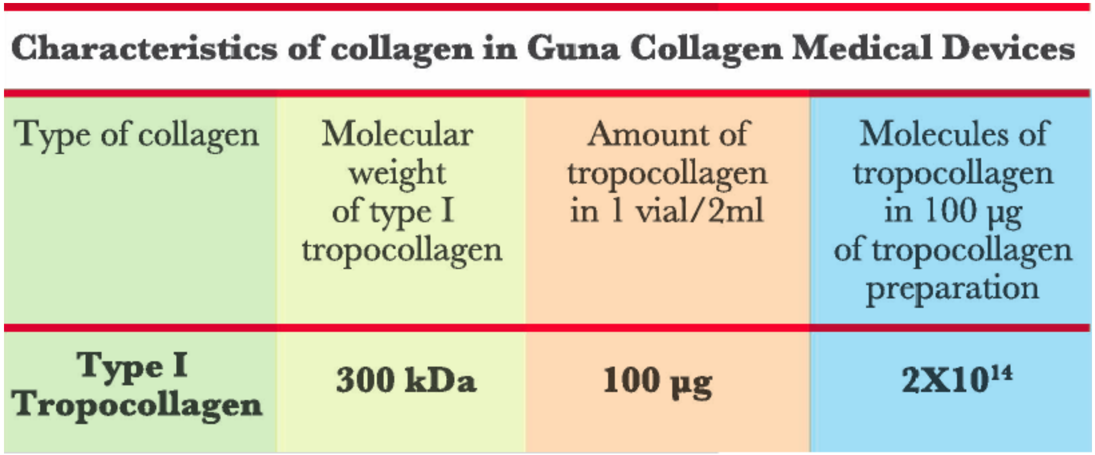
+ Show Display Options — Download — Subscribe to RSS

☐ Include only open studies ☐ Exclude studies with Unknown status

Rank	Status	Study
1	Withdrawn	**Stem Cells In Wound Healing With Collagen Matrix as a Carrier** **Condition:** Wounds **Intervention:** Biological: Amniotic Stem Cells and Collagen Matrix
2	Completed	**Biological Bone Markers and Hydrolyzed Collagen Supplement in Menopausal Healthy Women** **Condition:** Osteoporosis **Interventions:** Dietary Supplement: hydrolyzed collagen; Dietary Supplement: wheat protein
3	Completed Has Results	**Safety and Efficacy of the Addition of 0.3% Lidocaine With EVOLENCE®** **Conditions:** Aging; Pain **Interventions:** Device: Evolence; Device: Lidocaine; Drug: topical anesthetic
4	Enrolling by	**Simultaneous TransPRK and Corneal Collagen Cross-Linking** **Condition:** Keratoconus

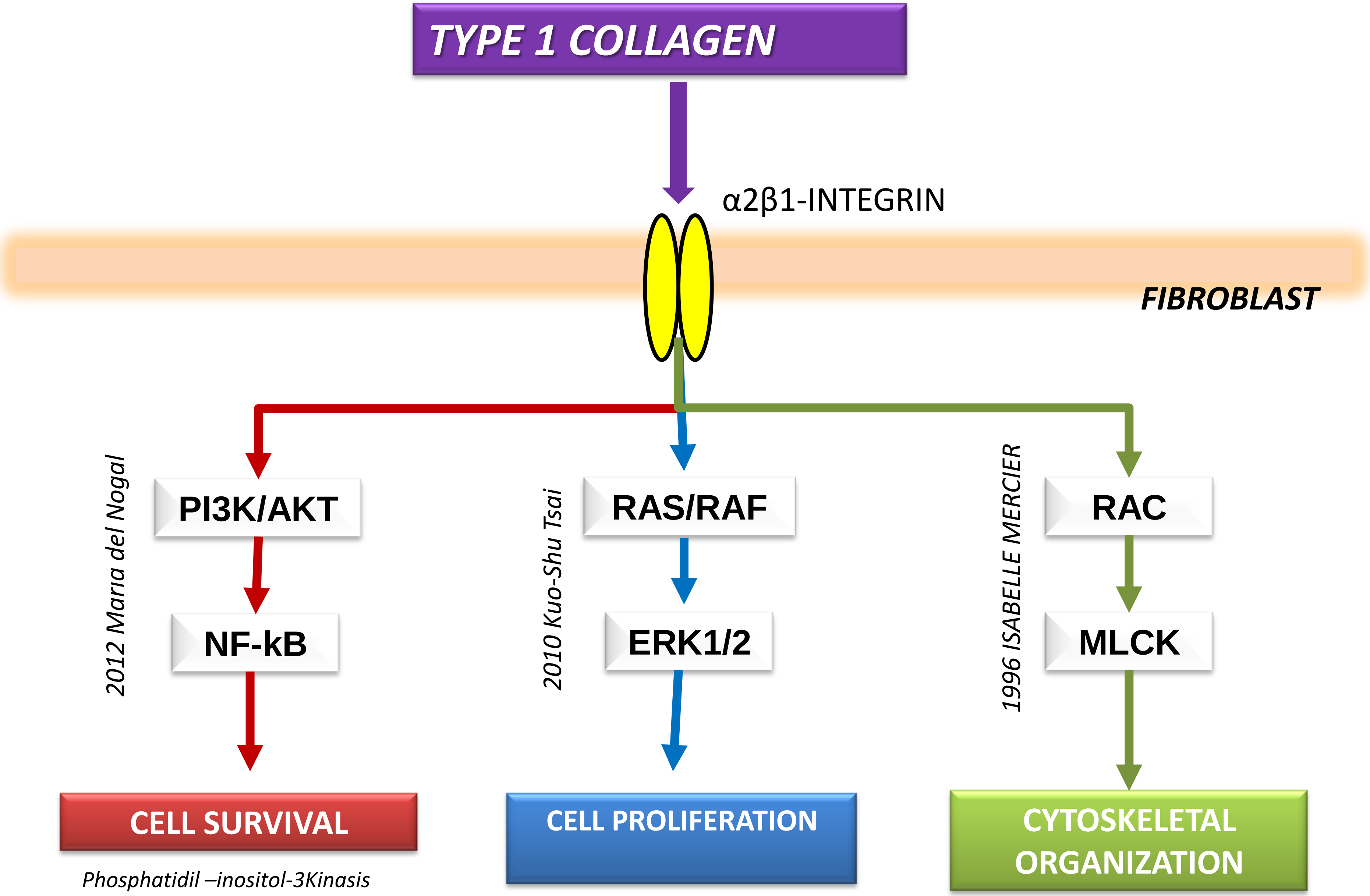
Backgorund

- Recent scientific evidence suggests that injecting treatment with porcine collagen could provide interesting results in improving clinical performances.
- The tropocollagen is the substrate for the reconstruction of collagen fibers and acts as Bio-scaffold



Characteristics of collagen in Guna Collagen Medical Devices

Type of collagen	Molecular weight of type I tropocollagen	Amount of tropocollagen in 1 vial/2ml	Molecules of tropocollagen in 100 µg of tropocollagen preparation
Type I Tropocollagen	**300 kDa**	**100 µg**	**$2X10^{14}$**



TYPE 1 COLLAGEN

α2β1-INTEGRIN

FIBROBLAST

2012 Maria del Nogal

PI3K/AKT

NF-kB

CELL SURVIVAL

2010 Kuo-Shu Tsai

RAS/RAF

ERK1/2

CELL PROLIFERATION

1996 ISABELLE MERCIER

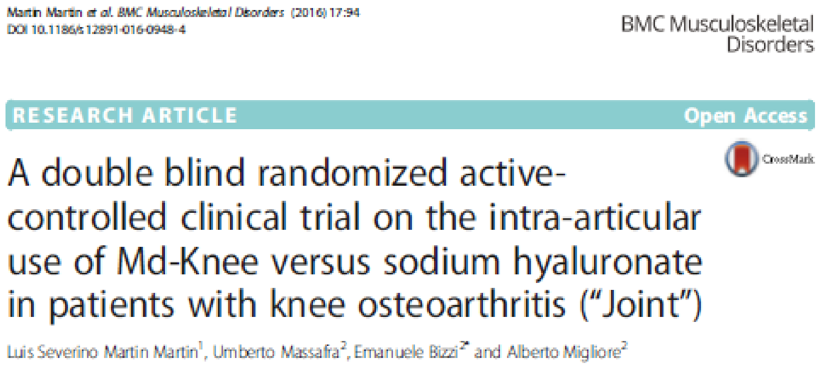
RAC

MLCK

CYTOSKELETAL ORGANIZATION

Phosphatidil –inositol-3Kinasis
Mitogen activated protein kinases

Richard O. Hynes. Integrins: Bidirectional, Allosteric Signaling Machines. Cell 2002



Martin Martin *et al. BMC Musculoskeletal Disorders* (2016) 17:94
DOI 10.1186/s12891-016-0948-4

BMC Musculoskeletal Disorders

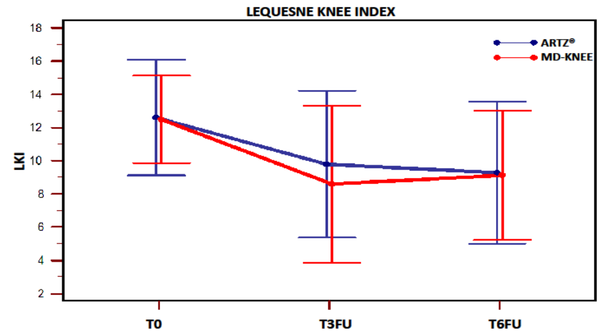
RESEARCH ARTICLE Open Access

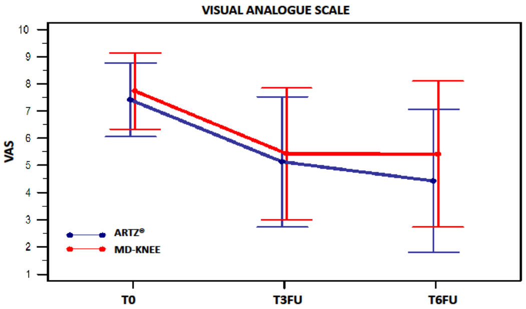
A double blind randomized active-controlled clinical trial on the intra-articular use of Md-Knee versus sodium hyaluronate in patients with knee osteoarthritis ("Joint")

Luis Severino Martin Martin[1], Umberto Massafra[2], Emanuele Bizzi[2*] and Alberto Migliore[2]

The aim

- to evaluate the use of collagen MD-Knee versus sodium hyaluronate (ARTZ®) in patient with knee OA.
- The outcome has been clinically assessed through the OMERACT criteria (Outcome Measures in Rheumatology)

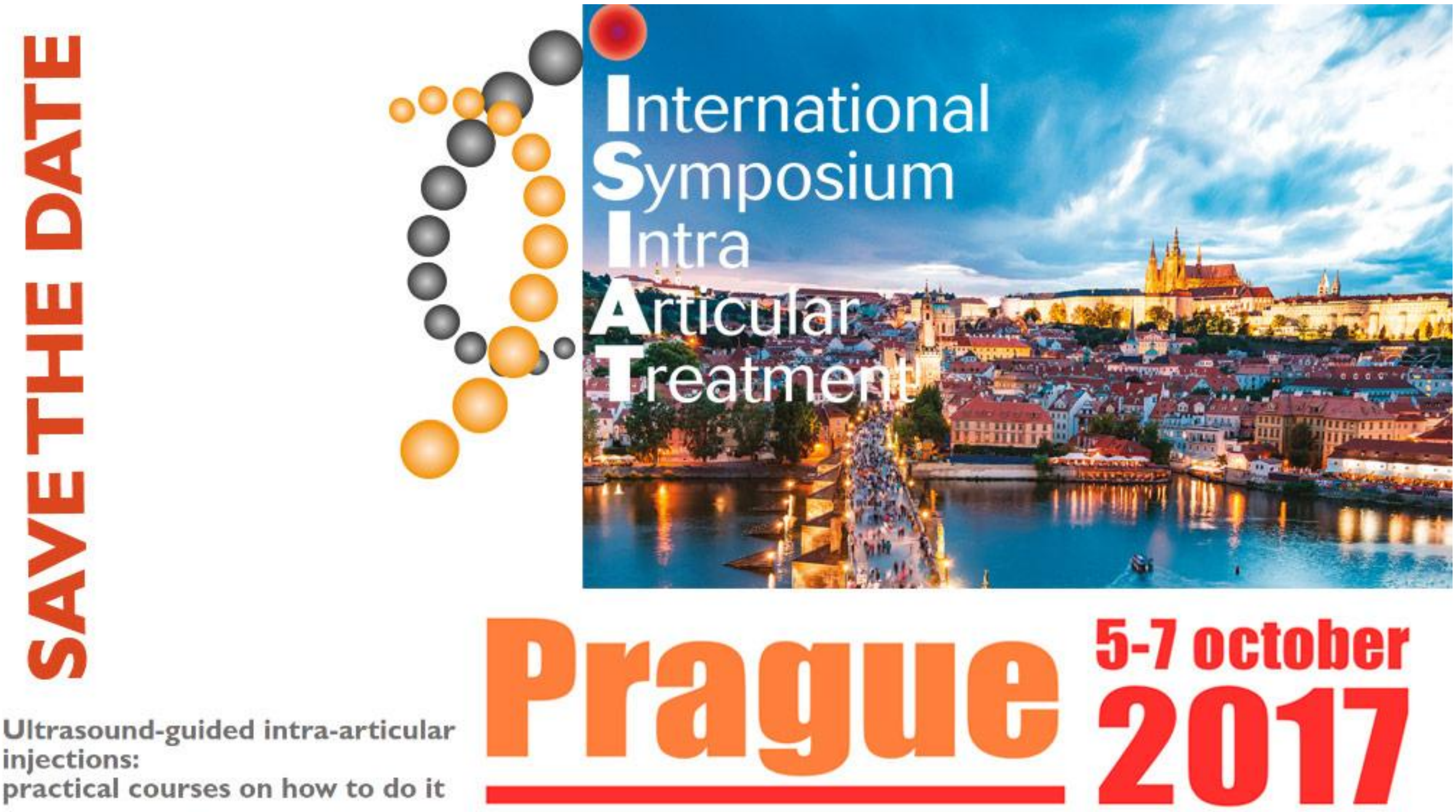




New opportunities

- MD could be used in the failure of VS
- MD may be used also as first line treatment in the management of knee and hip OA
- MD devices may be used for thr treatment of patients affected by Chondrocalcinosis.
- The combination of HA and MD collagen could be a potential asociation to improve the efficacy of IA managment of chronic diseases

ISIAT 2017



SAVE THE DATE

International
Symposium
Intra
Articular
Treatment

Prague 5-7 october 2017

Ultrasound-guided intra-articular injections:
practical courses on how to do it