

I COLLAGEN MEDICAL DEVICES NEL TRATTAMENTO LOCALE DELLE ARTRO-REUMOPATIE ALGICHE

– RASSEGNA DEGLI STUDI CLINICI E *CLINICAL ASSESSMENT* 2010-2012

INTRODUZIONE

I dati epidemiologici attendibili registrati in Italia (Mannaioni *et Al.*, 2003) e in Europa [Jordan *et Al.*, 2003-*European League Against Rheumatism* (EULAR)] evidenziano che il **15-20%** della popolazione generale soffre di patologie coinvolgenti l'Apparato osteo-artro-mio-fasciale (termine generico, più usato: artro-reumopatie) che rappresentano il **70% dei pazienti affetti da dolore cronico**.

– Probabilmente, nel prossimo futuro, questi dati subiranno una variazione in aumento soprattutto per aspettativa di vita maggiore, aumento medio generale del peso corporeo, maggior propensione negli ultracinquantenni alla sedentarietà, incidenza più elevata di attività sportiva amatoriale e conseguenti traumatismi (prevalentemente dai 20 ai 45 anni di vita), abuso di FANS ed alimentazione scorretta, tendenzialmente iperproteica.

Le artro-reumopatie (connettivopatie infiammatorie e/o degenerative) sono

tutte caratterizzate dalla **sofferenza del collagene**, la cui fisiologica organizzazione tissutale e composizione qualitativa, che decresce drammaticamente a partire dal 60° anno $\approx$ di età (*in Heine*, 2009), determina le caratteristiche organolettiche dei Tessuti connettivi.

– I collageni sono accorpati in una vasta famiglia di proteine strutturali della matrice extra-cellulare aventi caratteristiche uniche e peculiari, anche dal punto di vista filogenetico (*in Milani*, 2010).

Ad oggi sono stati individuate più di 30 varietà (Tipi) di collagene, geneticamente distinte.

– Le alterazioni genetiche di alcuni Tipi di collagene determinano fenotipi complessi e paradigmatici (alterazioni del collagene di Tipo I: es. osteogenesi imperfetta; di Tipo I, III, V: es. sindromi di Ehlers-Danlos; di Tipo IV: es. sindrome di Alport; di Tipo II, XI: es. patologie cartilaginee ereditarie).

Il collagene fibrillare Tipo I (geni codificanti COL1A1 e COL1A2) è la proteina ubiquitaria più abbondante nell'uomo adulto, rappresentando il **90%** del collagene totale: entra nel-

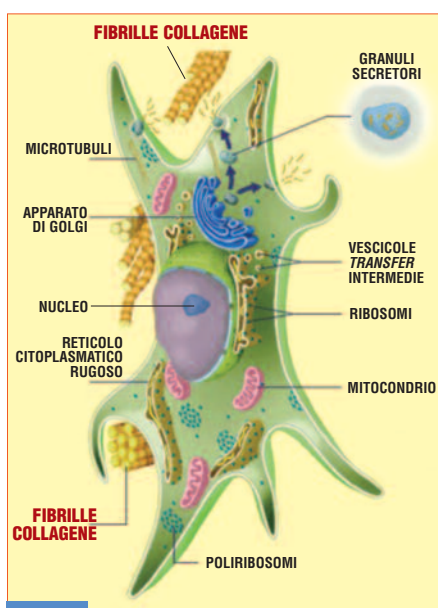


FIG. 1

Organizzazione strutturale del tenocita.

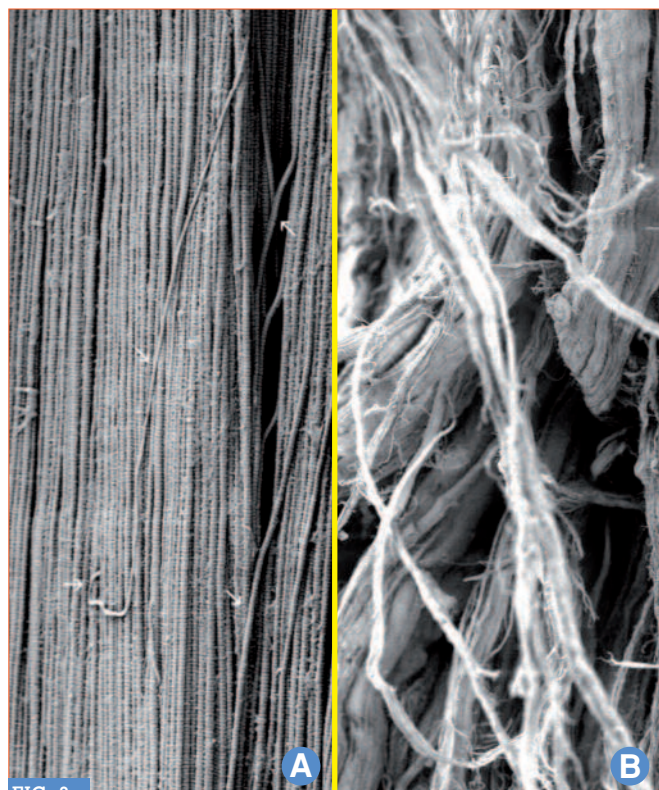


FIG. 2

A – Continuità delle fibre collagene nel legamento adulto di ratto.

Foto al ME tratta da Provenzano P.P. and Vanderby R. Jr. – Collagen fibril morphology and organization: Implication for force transmission in ligament and tendon. *Matrix Biology* 25 (2006) 71-84.

B – Riparazione post-traumatica della trama collagenica.

Foto al ME tratta da Provenzano P.P., Hurschler C., Vanderby R. Jr. – *Connect. Tiss. Res.* 42:123-133, 2001.

la composizione dei principali Tessuti connettivi e rappresenta la quasi totalità di alcune strutture come cute, dentina, cornea, **capsule articolari, legamenti, tendini, fasce aponeurotiche e membrane fibrose.**

– Nei **tendini**, ad esempio, il collagene Tipo I = **97%**; elastina = 2%; proteoglicani = 1-5%; componenti inorganici (Cu, Mn, Ca) = 0,2% (Jozsa and Kannaus, 1997; Lin et Al., 2004); nei **legamenti**, il collagene Tipo I = **85%** (Frank, 2004; Verreeke et Al., 2005).

In vivo la fibrillogenesi è un processo *multi-step* coinvolgente sia il compartimento intracellulare sia quello extracellulare, definito dal **tenocita** (fibrocita molto specializzato) (FIG. 1).

– Il tenocita, oltre al collagene Tipo I, sintetizza anche i proteoglicani (PGs) di matrice e la metalloproteinasi (MMP)1-interstiziale, coinvolta, unitamente alla MMP8-neutrofila, nella degradazione delle fibrille vecchie o lesionate dal processo infiammatorio/traumatico (Birk et Al., 1995; Canty, 2004). La MMP1 interviene precipuamente nei processi di fibrillo (collagene)-lisi: lo studio di Maeda et Al. (1995) evidenzia altissima concentrazione di MMP1 nel liquido sinoviale di pazienti affetti da artrite reumatoide che si correla al grado

di infiammazione (*marker* attendibile dello stato della malattia).

Provenzano and Vanderby Jr. (2006) dimostrano al microscopio elettronico, attraverso un'ampia serie di fotografie molto suggestive, che le fibrille collagene sane adulte (FIG. 2A) sono molto ordinate, parallele tra esse, continue e disposte longitudinalmente lungo gli assi principali delle strutture anatomiche di cui sono parte e che caratterizzano, trasmettendo la forza direttamente e non attraverso i ponti PGs.

– Il *turnover* del collagene è molto lento.

La rottura meccanica e la presenza di radicali liberi può incrementare il processo degenerativo, cui consegue una neo-fibrillogenesi spontanea lenta ed imperfetta: il processo di riparazione spontanea porta alla neoformazione di fibre disordinate, contorte, giustapposte, discontinue (FIG. 2B), morfologicamente molto più simili a quelle fetali che a quelle adulte mature (Provenzano et Al., 2001), oltre che ad aumento della vascolarizzazione, di depositi adiposi, di *cluster* di cellule infiammatorie, fenomeni – questi – tutti contribuenti all'ulteriore indebolimento del collagene Tipo I (Shrive et Al., 1995; Frank et Al., 1999) ed alla maggior sintesi di collagene Tipo III (Liu et Al., 1995; Hsu et Al., 2010), funzionalmente molto meno adeguato.

Durante il processo di fibrillogenesi, i PGs rivestono un ruolo cruciale nella guida e nella stabilizzazione delle neofibrille, coadiuvati dai SLPR (*Small Leucine Rich Proteoglycans*) (Jepsen et Al., 2002), rappresentati – soprattutto – da decorina, lumicano e fibromodulina.

Le rare alterazioni genetiche conclamate di questi 3 piccoli PGs condizionano fenotipi distinti, clinicamente gravi.

– Probabilmente alterazioni minori a penetranza ed espressività variabili non sono diagnosticate e rappresentano il *primum movens* di quadri ad alta predisposizione patologica: fibrille collagene alterate nella forma e nel diametro che compromettono l'articolarià e la postura molto prima del fisiologico decadimento.

– Concludo questi brevi *topics* sul collagene, che aggiornano, integrano e specificano quelli esposti in una precedente pubblicazione (Milani, 2010) a cui rimando, segnalando che il collagene è anche *template* per la mineralizzazione ossea, il che prospetta nuove e rivoluzionarie soluzioni in Ortopedia e Traumatologia.

IL COMPARTO EXTRA-ARTICOLARE DEL DISPOSITIVO GIUNZIONALE

Le strutture anatomiche componenti il comparto di contenimento-stabilizzazione extra-articolare del dispositivo giun-

zionale sono rappresentate da:

- 1) capsula articolare, legamenti e membrane fibrose (**"tenuta diretta"**);
- 2) tendini e muscoli (**"tenuta indiretta"**).

Questi elementi che uniscono e fasciano il capo distale di un osso al capo prossimale di quello contiguo (norma supero-inferiore) (segmenti ossei in connessione) sono gli attori della **contenzione-stabilizzazione** e della **mobilità articolare**.

– Queste strutture, pur anatomicamente distinte e funzionalmente diverse, sono in stretta continuità (piani anatomici contigui o sovrapposti; alcune fibre collagene di ciascuna struttura si fondono con quelle *viciniori*) formando un manicotto teso-elastico che asserva precipuamente a due funzioni:

- 1) Fissazione articolare *in situ* fisiologico statico/dinamico;
- 2) Mobilità articolare ad escursione massimale.

In FIG. 3 sono indicate, ad esemplificazione, le strutture fibrose del comparto extra-articolare del gomito.

– Oltre alle strutture extra-articolari, alcune poche articolazioni presentano anche legamenti intra-articolari intrinseci che collegano due segmenti scheletrici internamente alla capsula articolare (es. legamenti crociati dell'articolazione del ginocchio, legamento rotondo coxo-femorale).

– Le strutture extra-articolari (*in primis*: capsula articolare, legamenti e tendini) sono costituite da collagene Tipo I: la qualità e la quantità di questa proteina garantiscono un movimento articolare fisiologico, ripetuto nel tempo ed ottimale.

L'invecchiamento (discrepanza tra neofibrillogenesi e fibrillosi), l'abuso o il disuso articolare, i traumatismi aggravati dall'eventuale coesistenza di malattie internistiche e – in alcune fasce d'età – anche da carenze vitaminiche (Vit. C *in primis*, ma anche Vit. A ed E), di Cu, di proteine nobili, dall'uso/abuso di farmaci (soprattutto corticosteroidi) producono un progressivo **depauperamento** e/o **danneggiamento** di collagene Tipo I organoletticamente adeguato.

– In particolare Elder *et al.* (2001), Warden (2005) e Warden *et al.* (2006) dimostrano come i FANS inibitori della COX-2 inibiscano la guarigione dei legamenti lesionati, portando a deficit di forza meccanica (*imbalance* tra stabilità e mobilità articolare) e causando danni extra- ed intra-articolari.

La sperimentazione su questi farmaci dimostra inequivocabilmente che il vantaggio anti-infiammatorio nel breve periodo si converte in danno grave nel medio-lungo periodo.

– Fournier *et al.* (2008), Paoloni *et al.* (2009) e Ziltener *et al.* (2010) sostengono che l'uso di FANS nel trattamento dei tessuti molli periarticolari (legamenti, capsula) dovrebbe essere molto limitato nel tempo, o assente.

FIG. 3

A – Articolazione del gomito sn, dall'avanti.

B – Articolazione del gomito dx, dall'avanti.

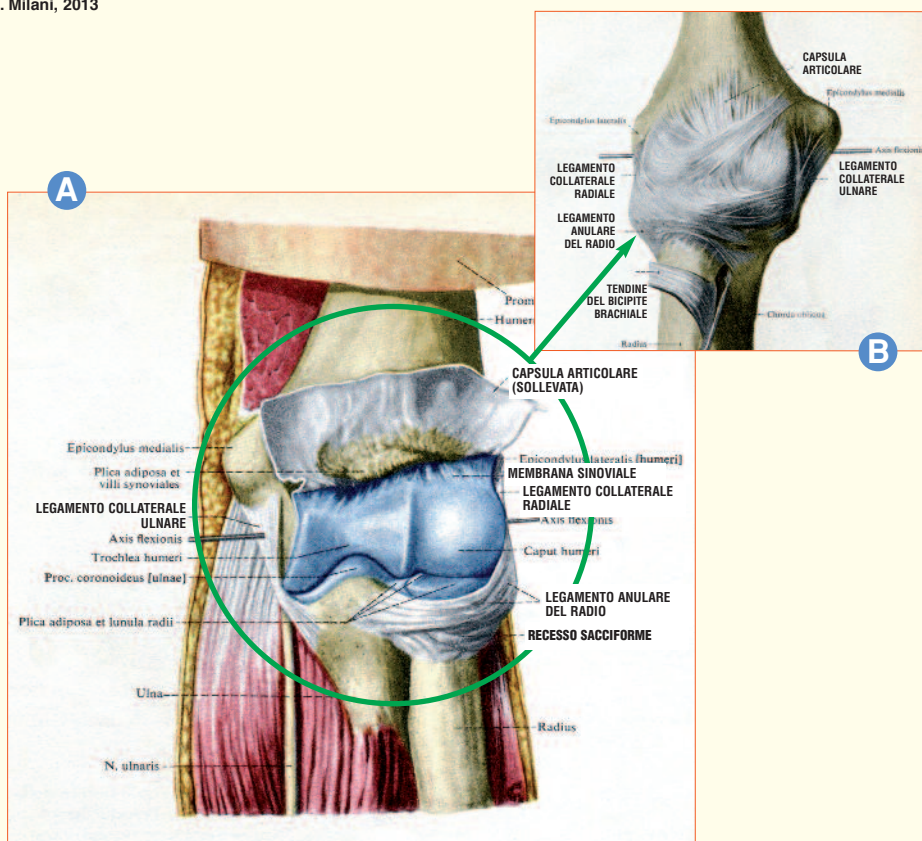
Le strutture di contenzione-stabilizzazione del dispositivo giunzionale omero-radio-ulna sono rappresentate solo da strutture connettivali-collagene Tipo I extra-articolari.

Sono rappresentate da:

- legamento collaterale ulnare (A, B);
 - legamento collaterale radiale (A, B);
 - legamento anulare del radio (A, B);
 - recesso sacciforme (A);
 - capsula articolare (sollevata in A; B);
 - tendine del bicipite brachiale (B).
- La cooperazione funzionale di queste strutture consente le ampie escursioni di flesso-estensione e di torsione dell'avambraccio sul braccio.

– Immagini tradotte ed elaborate dall'autore tratte da W. Spalteholz - R. Spinner, Atlante di Anatomia Umana. Società Editrice Libraria (Vallardi) - Milano, 5ª ed. italiana (1962) sulla 16ª ed. tedesca (1959-61); 1° Vol.; pp. 232-3.

L. Milani, 2013



Barton *and* Bird (1996) indicano nella **lassità o iperlassità delle strutture anatomiche** la causa più importante di dolore mono/pluri articolare.

Gli studi degli *aut. cit.* seguono quelli di:

- Rotes-Querol (1957), che individua nella lassità articolare il principale fattore di alterata postura;
- Teneff (1960), che segnala l'importanza clinica della lassità articolare congenita;
- Donayre *and* Huanaco (1966), che evidenziano la causa di molte patologie ortopediche nella lassità articolare (dagli *aut. cit.* definita artrocalasi).

Recentemente:

- Philippon *and* Schenker (2005) dimostrano l'elevata incidenza di traumatismi coxo-femorali in atleti con lassità femorale;
- Paschkewitz *et al.* (2006) descrivono la lassità legamentaria generalizzata associata a dislocazione prossimale dell'articolazione tibio-peroniera;
- Hauser *and* Dolan (2011), indicano nella instabilità articolare e nelle lesioni legamentarie non guarite la causa primaria di artrosi.

estrapolabili dalla Letteratura disponibile sull'argomento che indicano come la **ipermobilità articolare** dovuta a deficit del contenimento articolare (in ultima analisi: deficit di collagene Tipo I nel comparto extra-articolare) sia il *primum movens* della etiologia artropatica.

È necessario distinguere la ipermobilità articolare instaurata dopo deficit del contenimento articolare dalla lassità para-fisiologica, come:

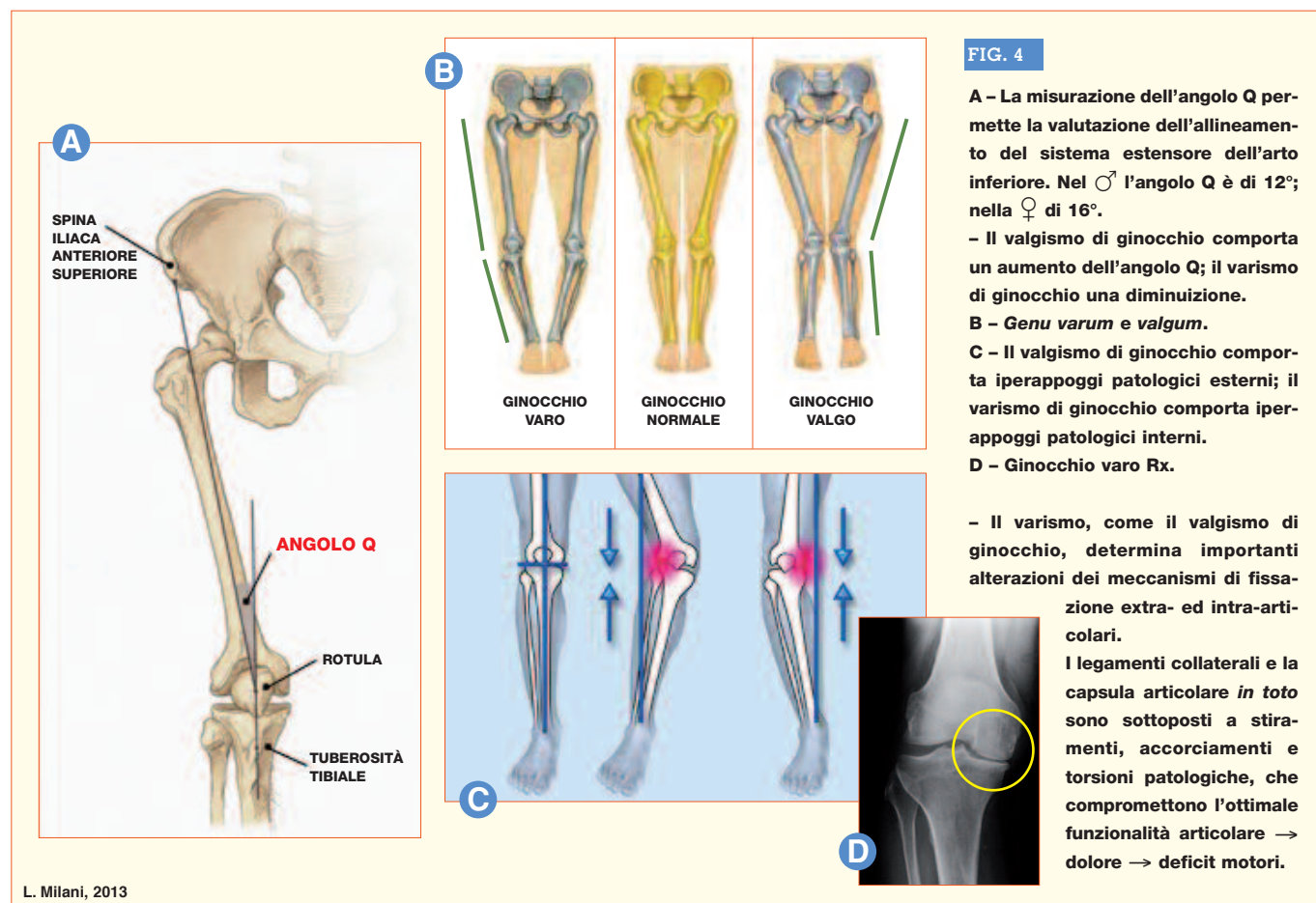
- nell'infanzia (Cheng *et al.*, 1993; Bird, 2005; Simpson, 2006);
- nella femmina, soprattutto durante il ciclo mestruale (Schultz, 2005);
- in individui appartenenti a varietà antropologiche (*leggi* razze) africane (Beighton *et al.*, 1973) ed orientali (Walker, 1975) e

dalla instabilità articolare patologica di vario grado che si instaura quando i segmenti ossei contigui formanti un'articolazione **non rispettano gli assi ottimali** e – conseguentemente – le **angolazioni tra essi**.

Esempi paradigmatici – anche se non unici – di tali situazioni sono:

- il valgismo/varismo dell'articolazione femoro-tibiale (FIG. 4) e dell'articolazione coxo-femorale

Questi sono solo alcuni dati storici e più recenti dai molti



- la extra/intrarotazione della testa del femore nell'acetabolo
- le iperlordosi/ipercifosi dei segmenti del rachide
- il cavismo/piattismo del piede.

Situazioni aggravanti l'ipermobilità articolare sono le varianti para-fisiologiche e le franche alterazioni della forma delle diafisi, l'alterazione del tono muscolare e le alterazioni della propriocezione.

Tutte le condizioni succitate portano necessariamente ad **iperappoggi patologici osteo-cartilaginei** che processano l'usura, cui l'osso risponde con la produzione di osteofiti marginali, cisti ossee subcondrali, addensamenti/deformità subcorticali e/o osteopenia epifisaria, oltre che dolore.

Tali forze extra-fisiologiche determinano, soprattutto nelle articolazioni da carico, scivolamenti dei capi ossei contigui antero-posteriori, medio-laterali e rotazionali di variabile gravità.

– In dette situazioni, le strutture lasse del comparto extra-articolare sono esposte a stress meccanico: il dolore di origine extra-articolare si somma a quello intra-articolare (frequentemente di tipo infiammatorio), aggravando lo *status* patologico e la prognosi.

L'organismo mette in atto meccanismi di compenso locali e a distanza instaurando l'attivazione (iperattivazione) di catene muscolo-proprioceptive ascendenti e discendenti che – raramente – ottengono l'effetto desiderabile: il controllo del tono muscolare è involontario ed auto-organizzantesi, sia a livello centrale, sia periferico.

– Attualmente la terapia delle artro-reumatopatie è molto variegata e dispone di trattamenti diversi, unici o – più frequentemente – variamente combinati:

- 1) **non farmacologici** (es. ultrasuonoterapia, magnetoterapia, laserterapia, TENS, agopuntura, moxibustione, etc.);
- 2a) **farmacologici convenzionali** [es. COXIB, FANS, ASA, paracetamolo, corticosteroidi (questi, anche per via iniettiva intra-articolare)];
- 2b) **farmacologici non convenzionali** [es. medicinali dedicati dell'Omeopatia, Omotossicologia (quest'ultima anche per via intra-articolare, peri-articolare, mesoterapica, omosiniatica), Fitoterapia, Medicina Fisiologica di Regolazione];
- 3) **fisici-riabilitativi** (vedi *review* di Di Domenico *et al.*, 2004);
- 4) **chirurgici** mobili (protesi soprattutto di anca, ginocchio, spalla) o fissi (artrodesi).

Tra i sintomatici a lenta azione va indicata la viscosupplementazione con acido ialuronico (vedi *review* di Bellamy *et al.*, 2008) o con hylan G-F 20 (derivato dall'ac. ialuronico) (vedi *review* di Conrozier and Chevalier, 2008), somministrati per via iniettiva, soprattutto nell'articolazione del gi-

nocchio, dell'anca e della spalla; questi sono lubrificanti viscosi a prevalente azione suppletiva ed ammortizzante.

– La viscosupplementazione sostituisce l'ac. ialuronico, solitamente degradato, del liquido sinoviale dei pazienti affetti da osteoartrosi.

Il maggior uso dell'acido ialuronico è sicuramente quello iniettivo nell'articolazione del ginocchio, prevalentemente per la terapia della gonartrosi.

– Tuttavia i membri del Comitato EULAR (*European League Against Rheumatism*) per gli studi clinici relativi all'osteoartrosi del ginocchio, riuniti nel 1998, giunsero alla conclusione che l'ac. ialuronico e gli anti artrosici sintomatici a lenta azione hanno un'efficacia modesta nella gonartrosi, che i pazienti che possono beneficiare da questa terapia sono scarsamente identificabili ed i dati farmacoeconomia incerti. Il parere (media) di 21 esperti, ha posizionato l'uso dell'ac. ialuronico nel trattamento della gonartrosi al 13° posto su 23 voci (Pendleton *et al.*, 2000).

► Dal 2010, il trattamento delle patologie algiche/degenerative dell'Apparato locomotore e di sostegno si avvale anche dell'uso dei *Collagen Medical Devices** (MDs) iniettabili (Guna Laboratori, Milano).

I *Collagen MDs* possono essere utilizzati da soli (es. MD-Lumbar: lombalgie a spiccata impronta artrosica), oppure – più frequentemente – variamente miscelati sec. le necessità clinico-funzionali del paziente (es. MD-Lumbar + MD-Neural: lombalgie ad impronta algica nervina; MD-Lumbar + MD-Muscle: lombalgie a prevalente impronta mio-fasciale).

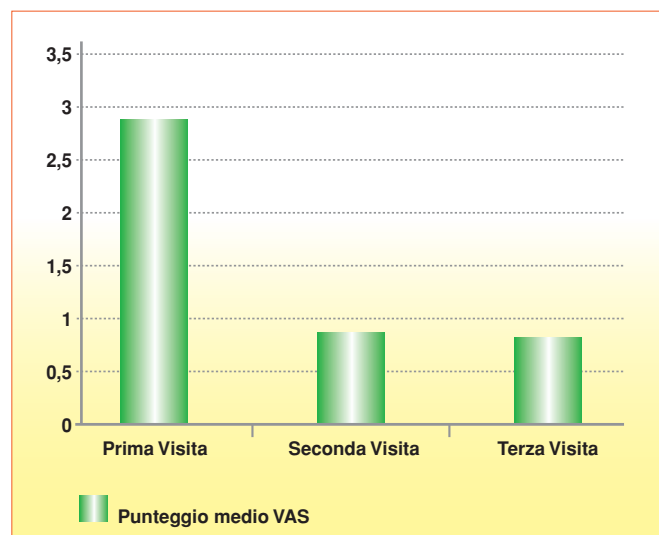
I *Collagen MDs* sono applicati localmente attraverso:

- 1) iniezione peri-articolare
 - 2) iniezione intra-articolare (ovviamente nelle articolazioni che consentano un chiaro e definito approccio intra-articolare = ginocchio, anca, spalla)
 - 3) iniezione s.c. e/o i.d. (nei *trigger point*, negli zonidi spontaneamente algici, nei punti algici alla digitopressione media, nei punti locali di Agopuntura, etc.)
- o per via sistemica:
- iniezione intramuscolare (nei *trigger point* muscolari) e nel trattamento di supporto (prevalentemente domiciliare).

I **13 Collagen Medical Devices** sono prodotti a partire dal tessuto dermico di suinetto (funzione **trofica**) + sostanze eccipienti ancillari di origine naturale che consentono un efficace e specifico posizionamento *in loco* (funzione **trofica**).

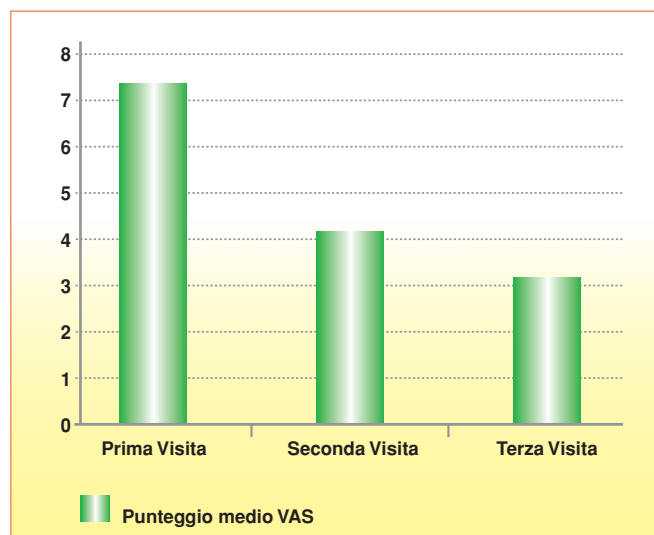
* Il termine **Collagen Medical Devices** appare in Autori Vari. *Terapie d'Avanguardia* – Compendium. Nuova Ipsa Ed., 2012.

– Precedentemente la dizione riferita agli stessi prodotti era: Guna Medical Device, come in Compendium Guna, 16^a-17^a ed. (2010) e 18^a ed. (2011).



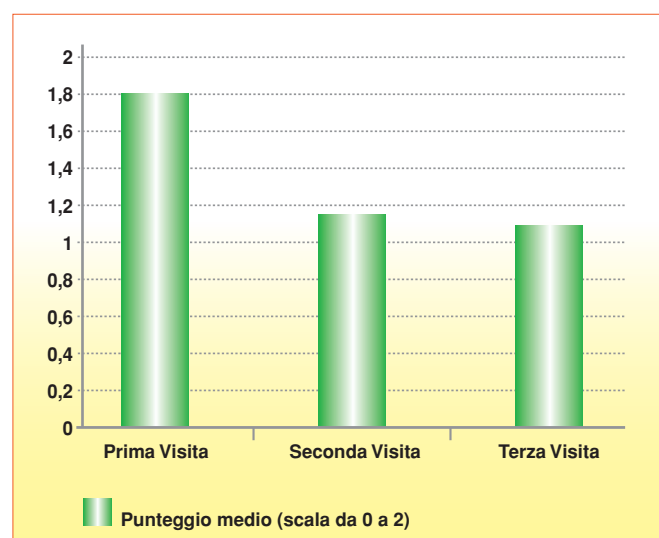
TAB. 1

VAS (da 0 a 10) – Valutazione del dolore a riposo.



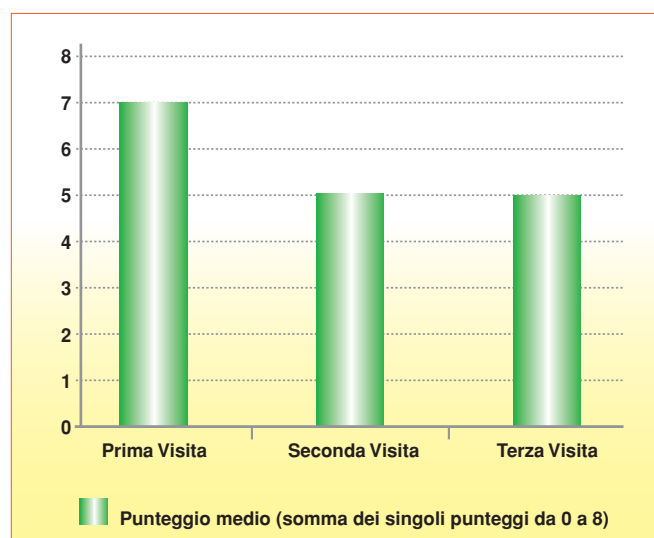
TAB. 2

VAS (da 0 a 10) – Valutazione del dolore durante il movimento.



TAB. 3

Indice algofunzionale di Lequesne – Valutazione del dolore al ginocchio durante la deambulazione (0 = assente; 1 = crescente dopo una data distanza; 2 = crescente all'avvio).



TAB. 4

Indice algofunzionale di Lequesne – Valutazione del dolore nello svolgimento di altre attività (salire le scale, scendere le scale, inginocchiarsi ed accosciarsi, camminare su terreno accidentato; tutti da 0 a 2 punti).

Gli ancillari sono stati selezionati secondo differenti criteri come: Letteratura dedicata, uso tradizionale, evidenze cliniche, profili di qualità, etc.

Il tessuto dermico di suinetto contiene il 50% $\approx$ di collagene Tipo I (Gly = 22,8%; Pro = 13,8%; OH-Pro = 13%).

– Lo scopo dell'introduzione *in situ* dei Collagen MDs è sostanzialmente strutturale.

► Dal 2010 al 2012 sono state effettuate **10 sperimentazioni cliniche sull'uomo**, coinvolgenti la maggior parte dei Di-

stretti anatomici trattabili con i Collagen MDs:

3 gonartrosi, **1** artropatia femoro-rotulea, **2** coxartrosi, **2** spalla dolorosa, **1** DIM del rachide, **1** rachialgia lombare acuta.

– Di seguito vengono presentate le sinopsi delle singole sperimentazioni e riportate fedelmente le conclusioni dell'/degli Autore/i dei 10 trial.

I COLLAGEN MDs INIETTABILI – RASSEGNA DEI 10 TRIAL 2010-2012

ARTICOLAZIONE FEMORO-TIBIALE E FEMORO-ROTULEA

► EFFICACIA E SICUREZZA DELLE INIEZIONI DI GUNA MDs NEL TRATTAMENTO DELL'OSTEOARTROSI DEL GINOCCHIO

Autori: Rashkov R., Nestorova R., Reshkova V.

– *Clinical Assessment* presentato al Congresso Nazionale Bulgaro di Reumatologia – Pravets (ottobre 2011), all'European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis – Bordeaux (F) (marzo 2012) e al 3° Congresso Nazionale Bulgaro sull'Osteoporosi e l'Osteoartrite – Sandanski (novembre 2012).

Sedi sperimentali: Clinica Reumatologica dell'Università di Medicina di Sofia; Centro Reumatologico St. Irina (Sofia - Bulgaria).

Patologia considerata: gonartrosi sintomatica II-III stadio Rx di Kellgren-Lawrence* senza risentimento dei tessuti molli peri-articolari.

Outcomes

- 1) valutazione del dolore a riposo e durante il movimento prima e dopo trattamento;
- 2) valutazione dell'Indice algofunzionale di Lesquesne** prima e dopo trattamento;
- 3) efficacia dei MDs oggetto di studio (valutazione del paziente e del medico).

Criteri di inclusione/esclusione: dichiarati.

Pazienti inclusi: 28 (12 M, 16 F; età 55-70 aa).

Trattamento: MD-Knee, 1 fiala + MD-Muscle, 1 fiala: 2 iniezioni intra-articolari/settimana x 2 settimane consecutive + 1 iniezione intra-articolare/settimana x le successive 6 settimane (totale: 10 iniezioni in 2 mesi).

Risultati

- 1) Riduzione statisticamente significativa del dolore (VAS*** = 0-10) a riposo (mantenutosi anche a 30 gg dopo il termine della terapia) e durante il movimento (VAS = 0-10) (man-

tenutosi anche dopo il termine della terapia) (TABB. 1, 2).

2) Miglioramento statisticamente significativo degli indicatori dell'Indice algofunzionale di Lequesne (TABB. 3, 4).

– Conclusioni degli autori

- 1) La somministrazione intra-articolare di MD-Knee + MD-Muscle nella gonartrosi II-III stadio Rx di Kellgren-Lawrence riduce significativamente il dolore a riposo e durante il movimento e migliora l'attività funzionale dei pazienti, che esprimono giudizio ottimo + buono nel 65% dei casi.
- 2) L'effetto persiste anche dopo il trattamento.
- 3) Non sono stati rilevati effetti avversi in alcun caso. □

► EFFICACIA DELLE INFILTRAZIONI DI GUNA COLLAGEN MDs IN PAZIENTI CON GONARTROSI STUDIATI CLINICAMENTE ED ECOGRAFICAMENTE

Autori: Nestorova R., Rashkov R., Reshkova V., Kapandjieva N.

– *Clinical Assessment* presentato al 9th Central Congress of Rheumatology (CECR 2012), 3rd Annual Meeting of the Polish Rheumatologists – Kraków (Polonia) (settembre 2012) e al European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis – Bordeaux (F) (marzo 2012).

Lavoro pubblicato in Rp./Orthopedic 2011/3, Medicine and Sport 2011/4 e in PRM 2012; 37-39.

Sedi sperimentali: Centro Reumatologico St. Irina (Sofia); Clinica Reumatologica MBAL "St. Ivan Rilski" (Sofia); Centro Reumatologico MBAL – Rousse (Bulgaria).

Patologia considerata: gonartrosi sintomatica III-IV stadio Rx di Kellgren-Lawrence con risentimento dei tessuti molli peri-articolari.

Outcomes

- 1) valutazione del dolore a riposo e durante il movimento (VAS = 0-10; Indice algofunzionale di Lequesne);
- 2) valutazione ecografica prima del trattamento, dopo 30 gg e al termine del trattamento;
- 3) valutazione di efficacia dei MDs oggetto di studio.

Criteri di inclusione/esclusione: dichiarati.

Pazienti inclusi: 35 (età 62-79 aa).

N.d.A.

* La **Scala di Kellgren-Lawrence** (Kellgren J.H., Lawrence J.S. – Radiological Assessment of Osteo-Arthrosis. Ann Rheum Dis, 1957 Dec 16(4): 494-502.) descrive **IV stadi** radiologici di artrosi:

- **stadio I** : assottigliamento iniziale non ben determinabile dello spazio articolare con possibile presenza di osteofiti.
- **stadio II** : osteofiti e possibile assottigliamento dello spazio articolare.
- **stadio III**: osteofitosi moderata, assottigliamento dello spazio articolare ben definito, sclerosi subcondrale e possibile deformità dell'osso subcondrale.
- **stadio IV**: artrosi severa.

** L'**Indice algofunzionale di Lequesne** (Lequesne M., Mery C. et Al. – Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Scand J. Rheumatology. 1987; Suppl. 65:85-89) ed ultima versione (Lequesne M. G. – The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. J. Rheumatol. 1997; 24:779-781) misura il dolore in 5 items; la massima lunghezza di marcia in 7 o più items; le difficoltà nella vita quotidiana in 4 o più items.

*** **VAS** = Visual Analogue Scale = Scala in 10 punti [(da 0 = nessun dolore a 10 = dolore straziante, angosciante, estremo (agonizing nella versione originale)] o in 100 punti.

Trattamento: MD-Knee, 1 fiala + MD-Matrix, 1 fiala: 2 iniezioni peri-articolari /settimana x 2 settimane consecutive + 1 iniezione peri-articolare/settimana x ulteriori 6 settimane (totale: 10 iniezioni in 2 mesi).

Risultati

1) Riduzione statisticamente significativa del dolore (VAS = 0-10) a riposo (mantenutosi anche dopo il termine del trattamento) e durante il movimento (mantenutosi anche a 30 gg dopo il termine del trattamento) (TABB. 5, 6).

2) Miglioramento statisticamente significativo di tutti gli indicatori dell'Indice algofunzionale di Lequesne (esempi in TABB. 7, 8).

3) Il 60% dei pazienti non presenta edema; il 30% ha ottenuto la riduzione dell'edema.

– Conclusioni degli autori

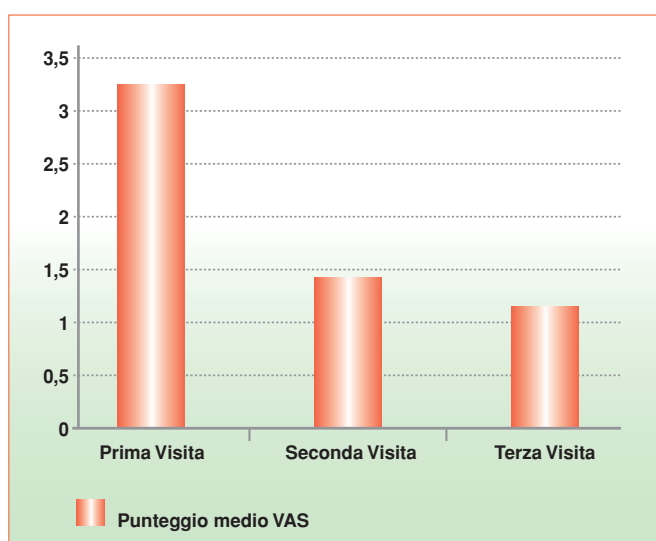
1) La somministrazione peri-articolare di MD-Knee + MD-Matrix nella gonartrosi III-IV stadio Rx di Kellgren-Lawrence riduce significativamente il dolore a riposo e durante il movimento e migliora l'attività funzionale del paziente.

2) Il giudizio di efficacia del trattamento è stato ottimo + buono nel 68% dei pazienti e nel 72% dei medici.

3) Miglioramento comprovato ecograficamente dell'edema peri-articolare nel 90% dei casi.

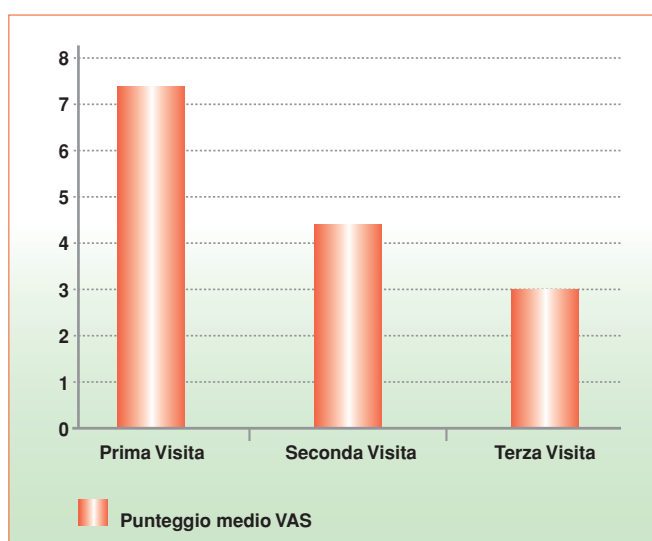
4) L'effetto persiste anche dopo il trattamento.

5) I MDs oggetto di studio hanno un profilo di sicurezza molto alto. □



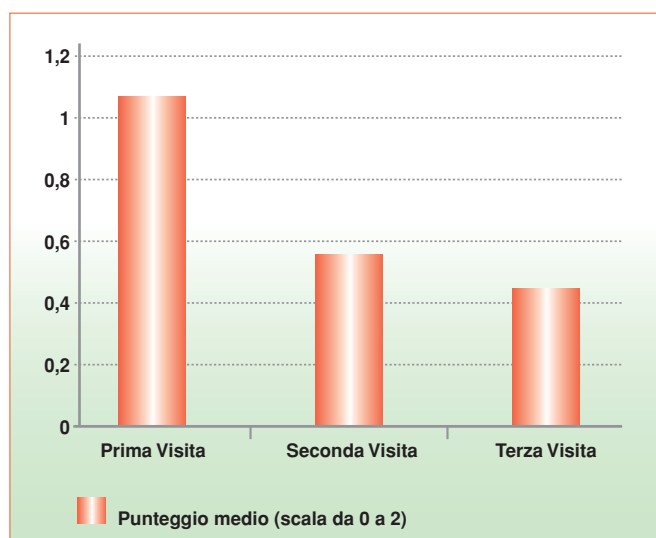
TAB. 5

VAS (da 0 a 10) – Valutazione del dolore a riposo.



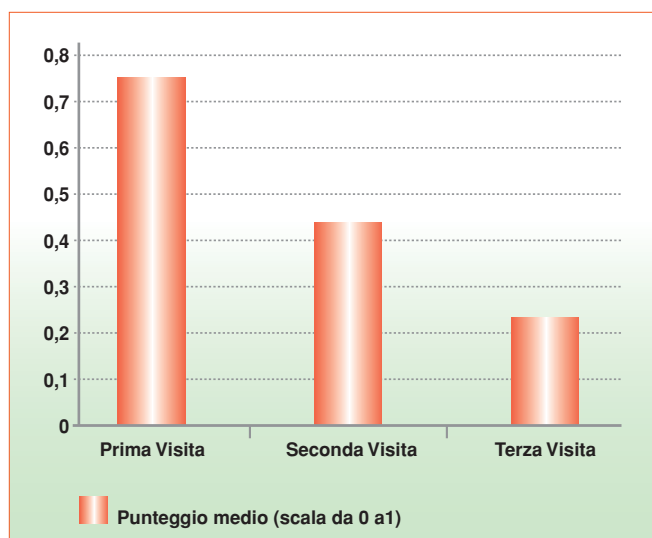
TAB. 6

VAS (da 0 a 10) – Valutazione del dolore durante il movimento.



TAB. 7

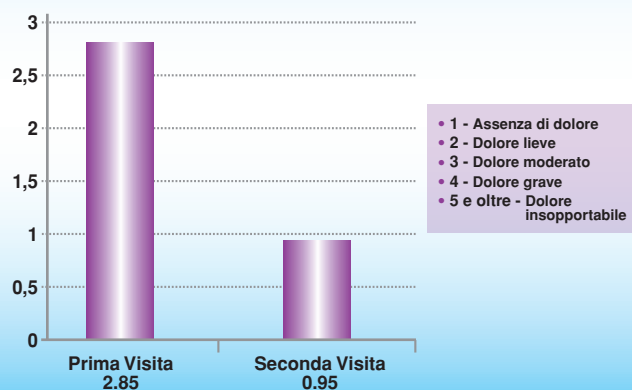
Indice algofunzionale di Lequesne – Valutazione della rigidità mattutina.



TAB. 8

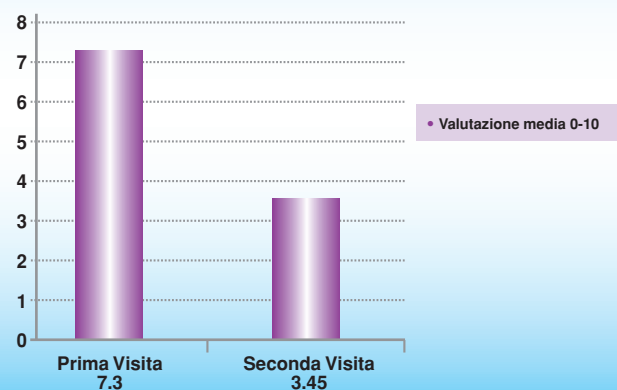
Indice algofunzionale di Lequesne – Valutazione del dolore in stazione eretta.

**LA VALUTAZIONE MEDIA DEL DOLORE A RIPOSO (VAS 0-10)
EVIDENZIA A FINE TRATTAMENTO
UNA DIMINUZIONE DI CIRCA DUE TERZI
IL VALORE INIZIALE**



TAB. 9

**LA VALUTAZIONE MEDIA DEL DOLORE DURANTE IL MOVIMENTO (VAS 0-10)
EVIDENZIA A FINE TRATTAMENTO
UNA DIMINUZIONE DI CIRCA LA METÀ
IL VALORE INIZIALE**



TAB. 10

► **APPLICAZIONE E VERIFICA DI EFFICACIA DELLE INIEZIONI DI GUNA COLLAGEN MDs NELLA GONARTROSI**

Autore: Boshnakov D.

– *Clinical Assessment* presentato alle XIX Giornate Bulgare di Ortopedia e Traumatologia - Tryavna (settembre 2012).

Sede sperimentale: Ospedale Universitario St. Anna, Varna (Bulgaria).

Patologia considerata: gonartrosi.

Outcomes

1) valutazione del dolore a riposo e durante il movimento (VAS = 0-10);

2) valutazione dell'Indice algofunzionale di Lequesne circa:
a) dolore durante la marcia; b) massima distanza percorribile in mt; c) attività quotidiane;

3) valutazione dell'efficacia del trattamento da parte dei pazienti.

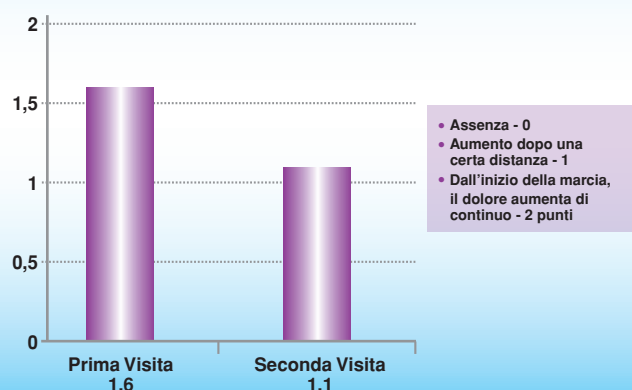
Criteri di inclusione/esclusione: non dichiarati.

Pazienti inclusi: 14 (8 M, 6 F; età 51-72 aa).

Trattamento: MD-Knee, 1 fiala + MD-Muscle, 1 fiala: 2 iniezioni intra-articolari e peri-articolari/settimana x 2 settimane consecutive + 1 iniezione intra-articolare e peri-articolare/settimana x le successive 6 settimane (totale: 10 trattamenti in 2 mesi).

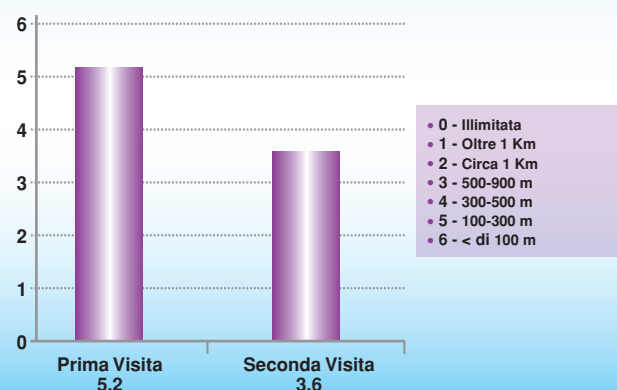
TAB. 11

**INDICE ALGOFUNZIONALE DI LEQUESNE
DOLORE DURANTE IL MOVIMENTO (0-2)**



TAB. 12

**INDICE ALGOFUNZIONALE DI LEQUESNE –
DISTANZA MASSIMA PERCORSA
• LA DISTANZA PERCORSA È AUMENTATA
DI 1,5 VOLTE DOPO IL TRATTAMENTO •**



TAB. 13

Dall'analisi comparativa delle 4 sperimentazioni cliniche sulla gonartrosi lieve/moderata/grave si evince che i **Collagen MDs** sono stati utilizzati prevalentemente in modalità iniettiva intra-articolare e peri-articolare e che:

- 1) sono efficaci mediamente nel 65-70% dei casi;
- 2) l'effetto si mantiene o migliora nel tempo;
- 3) hanno un profilo di sicurezza molto alto.

Autore/i	Anno	Patologia	Numero pazienti	Età anni	Collagen MDs	Modalità iniettiva	Risultati
Posabella G.	2011	Condropatia femoro-rotulea I-II-III stadio di Kellgren-Lawrence	20	31-66	MD-Knee + Zeel® T veicolati con O2 iperbarico	Percutanea	– Riduzione media WOMAC da 50 a 39 punti – Riduzione media Indice di Lequesne da 17,05 a 10,4 punti
Rashkov R. et Al.	2011	Gonartrosi II-III stadio di Kellgren-Lawrence	28	55-70	MD-Knee + MD-Muscle	Intra-articolare	Pazienti: buono + ottimo = 65%
Nestorova R. et Al.	2012	Gonartrosi III-IV stadio di Kellgren-Lawrence	35	62-79	MD-Knee + MD-Matrix	Peri-articolare	Pazienti: ottimo + buono = 68% Medici: ottimo + buono = 72%
Boshnakov D.	2012	Gonartrosi (senza altra specificazione)	14	51-72	MD-Knee + MD-Muscle	Intra-articolare e Peri-articolare	VAS – dolore riposo: da 2,85 a 0,95 VAS – dolore movimento: da 7,3 a 3,45 – Indice di Lequesne da 1,6 a 1,1
L. Milani, 2013							

Risultati

- 1) Dolore a riposo: VAS da 2,85 inizio trattamento (dolore moderato) a 0,95 al termine (dolore assente) (TAB. 9).
- 2) Dolore durante il movimento: VAS da 7,3 inizio trattamento (dolore insopportabile) a 3,5 (N.d.A.: arrotondamento per eccesso) al termine trattamento (moderato/severo) (TAB. 10).
- 3) Indice algofunzionale di Lequesne: da 1,6 inizio trattamento a 1,1 termine trattamento (TAB. 11); massima distanza percorribile da 100-300 mt prima del trattamento (punteggio 5,2) a 400-700 mt dopo il trattamento (punteggio 3,6) (TAB. 12).

– Conclusioni dell'autore

- 1) Le iniezioni intra-articolari dei **Collagen MDs** utilizzati migliorano:
 - a) il dolore localizzato;
 - b) il dolore durante il movimento;
 - c) la mobilità articolare.
- 2) Le iniezioni intra- e peri-articolari migliorano l'attività funzionale e la qualità di vita dei pazienti.
- 3) Le iniezioni dei **Collagen MDs** utilizzati sono un metodo nuovo ed efficace nella terapia della gonartrosi. □

► TERAPIA DELLA CONDROPATIA FEMORO-ROTULEA CON MD-KNEE + ZEEL® T VEICOLATI CON PROPULSIONE DI O2 VS NIMESULIDE + CONDROITINSOLFATO

Autore: Posabella G.

– Studio clinico presentato al Meeting *Sport Medicine, the Challenge for Global Health* – Roma (settembre 2012). Lavoro pubblicato in *La Med. Biol.*, 2011/3; 3-11 e in *PRM* 2012/1; 3-10.

Patologia considerata: condropatia femoro-rotulea di stadio I-II-III sec. Kellgren-Lawrence.

Outcomes

Valutazione della risposta clinica (WOMAC**** analitico; Punteggio Lequesne) dopo la somministrazione di **MD-Knee + Zeel® T** veicolati con propulsione di O2 iperbarico (Gruppo A) vs nimesulide + condroitinsolfato (Gruppo B).

Criteri di inclusione/esclusione: non dichiarati; randomizzazione.

Pazienti inclusi: Gruppo A, 20 [15 M, 5 F; età media 46,4 aa (31-66)]; Gruppo B, 20 [15 M, 5 F; età media 46,9 aa (28-65)]

Trattamento: Gruppo A – MD-Knee, 1 fiala + Zeel® T, 1 fiala applicati sulla cute del ginocchio e veicolati con propulsione di O2 iperbarico, 1 applicazione/settimana.

Gruppo B – nimesulide bustine 100 mg + Condral (galattosamminglucuronoglicano solfato sale sodico) 400 mg, 1/die per os.

N.d.A.

**** Il WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) misura 5 items per il dolore (score 1-20); 2 items per la rigidità (score 0-8); 17 items per le limitazioni funzionali (score 0-68).

Risultati

– Dopo la prima settimana di terapia i pz di entrambi i Gruppi (A; B) hanno mostrato una riduzione del punteggio totale WOMAC rispetto al punteggio basale, non statisticamente significativa.

WOMAC Gruppo A = 50 punti – Indice di Lequesne = 17,05

WOMAC Gruppo B = 54 punti – Indice di Lequesne = 17,9

– Seconda settimana

WOMAC Gruppo A = 47 punti

WOMAC Gruppo B = 53 punti

– Terza settimana

WOMAC Gruppo A = 44 punti

WOMAC Gruppo B = 51 punti

– Sesta settimana (1° follow-up)

WOMAC Gruppo A = 41 punti

WOMAC Gruppo B = 50 punti

– Dodicesima settimana (2° follow-up)

WOMAC Gruppo A = 39 punti – Indice di Lequesne = 10,4

WOMAC Gruppo B = 47 punti – Indice di Lequesne = 15,3.

– Conclusioni dell'autore

1) Entrambi i Gruppi (A; B) di pazienti hanno mostrato un consistente miglioramento della componente algica e della limitazione funzionale.

2) I dati mostrano un miglioramento clinico-funzionale più immediato nei pazienti del Gruppo A rispetto ai pazienti del Gruppo B.

3) Totale assenza di effetti collaterali nei pazienti del Gruppo A. □

– Per analisi comparativa delle 4 sperimentazioni cliniche su OA del ginocchio vedi [TAB. 13](#).

ARTICOLAZIONE COXO-FEMORALE

► **SOMMINISTRAZIONE INTRA-ARTICOLARE DI MD-HIP IN 7 PAZIENTI CON OSTEOARTROSI DELL'ANCA NON RESPONSIVI ALLA VISCOSUPPLEMENTAZIONE.**

– **STUDIO MULTICENTRICO DELLA DURATA DI 6 MESI**

Autori: Migliore A., Massafra U., Bizzi E., Vacca F., Tormen-
ta S.

– Studio clinico presentato all'*International Symposium Intra Articular Treatment*; Roma (ottobre 2011).

Sede sperimentale: UOS di Reumatologia - Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli, Roma.

Patologia considerata: osteoartrosi I-III stadio Rx di Kellgren-Lawrence dell'articolazione coxo-femorale non responsiva alla viscosupplementazione con ac. ialuronico (6 pz) o hylan (1 pz) (almeno 2 iniezioni ecoguidate).

Outcomes

1) valutazione dell'efficacia su scala VAS ed Indice algofunzionale di Lequesne;

2) consumo di FANS prima della terapia e nel *follow-up*;

3) profilo di sicurezza di MD-Hip.

Pazienti inclusi: 7

Trattamento: MD-Hip (2 fiale = 4 ml), 1 iniezione intra-articolare ecoguidata.

Risultati

1) VAS dolore OA = da 6,15 (prima del trattamento) a 4,23 (dopo 3 mesi), a 4,23 (dopo 6 mesi).

2) Indice di Lequesne = da 1,94 (prima del trattamento) a 5,9 (dopo 3 mesi), a 5,83 (dopo 6 mesi).

3) Consumo di FANS = da 7,57 (prima del trattamento) a 4,25 (dopo 3 mesi), a 5,78 (dopo 6 mesi).

– Conclusioni degli autori

1) MD-Hip ha dimostrato efficacia (tutti i valori medi dei risultati a 3 e a 6 mesi dopo il trattamento sono stati statisticamente significativi) e sicurezza in pazienti affetti da coxartrosi non responsivi alla precedente viscosupplementazione.

2) I dati suggeriscono che i risultati ottenuti possono essere evidenziati fino dalla prima iniezione e si mantengono per 6 mesi.

3) I dati preliminari introducono nuovi scenari per l'investigazione nel campo della terapia intra-articolare. □

► **EFFICACIA DELLE INIEZIONI DI MD-HIP E MD-MATRIX NEL TRATTAMENTO DELLA COXARTROSI.**

– **VALUTAZIONE CLINICA ED ECOGRAFICA**

Autore: Tivchev P.

Lavoro pubblicato in *Bulgarian Journal of Orthopaedics and Traumatology*. Vol 49/2012;123-8.

Sedi sperimentali: Serdika Hospital (Sofia); Deva Maria Hospital (Bourgas - Bulgaria)

Patologia considerata: coxartrosi I-II-III stadio Rx di Kellgren-Lawrence.

Outcomes

1) valutazione del dolore a riposo e durante il movimento (VAS 0-10);

2) valutazione dell'Indice algofunzionale di Lequesne (anca) prima e dopo trattamento;

3) valutazione del paziente dopo trattamento;

4) valutazione dell'edema articolare prima e dopo trattamento;

5) controlli a 60 gg e 90 gg dopo l'inizio del trattamento.

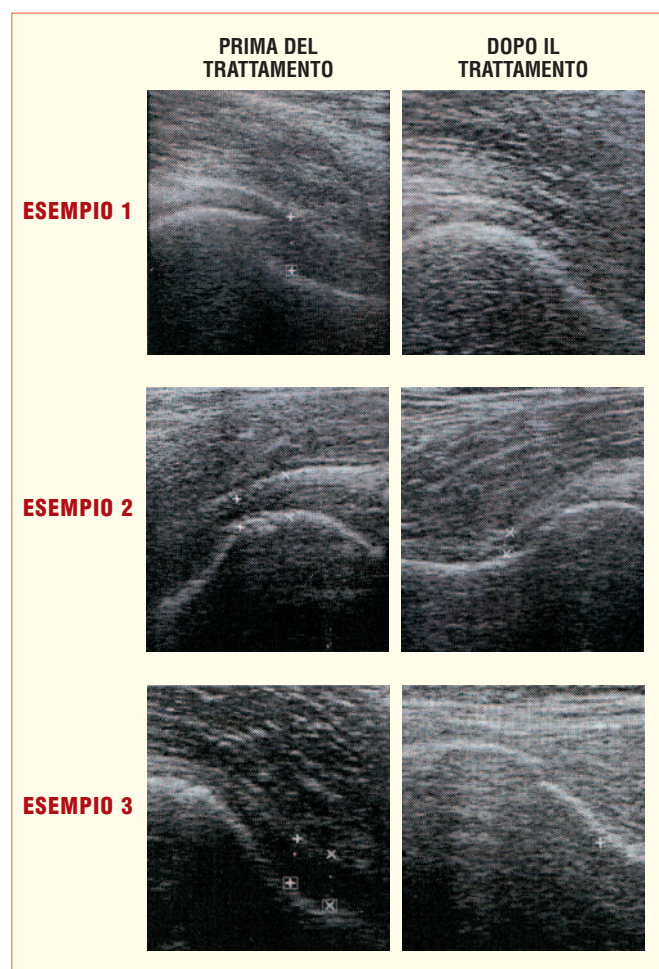
Criteri di inclusione/esclusione: dichiarati.

Pazienti inclusi: 16 (7 M; 9 F; età 33-89 aa; media 65,5 aa).

Trattamento: MD-Hip, 1 fiala + MD-Matrix, 1 fiala: 2 iniezioni intra-articolari sec. la tecnica di Scott-Pollock x 2 settimane consecutive + 1 iniezione intra-articolare x le successive 6 settimane (totale: 10 trattamenti in 2 mesi).

Risultati

1) Riduzione statisticamente significativa del dolore a ripo-



TAB. 14

so (VAS da 2,43 prima del trattamento a 1,31 a 60 gg, a 1,62 a 90 gg).

2) Riduzione statisticamente significativa del dolore durante il movimento (VAS da 3,43 prima del trattamento a 2,18 a 60 gg, a 2,37 a 90 gg).

3) Miglioramento significativo nei singoli *items* e in generale dei valori espressi dall'Indice algofunzionale di Lequesne (anca); da 10,47 prima del trattamento a 5,65 a 60 gg, a 5,78 a 90 gg.

4) Valutazione del versamento articolare: a 90 gg dall'inizio del trattamento 12 pz su 16 (75%) non presentavano versamento (esempi in TAB. 14); in 3 pz = riduzione del versamento; in 1 pz = versamento invariato.

5) Valutazione del paziente: efficacia nel 87,5%.

– Conclusioni dell'autore

1) I *Collagen Medical Devices* MD-Hip + MD-Matrix hanno mostrato efficacia clinica nel dolore da coxartrosi di I e

II stadio Rx di Kellgren-Lawrence.

2) L'efficacia è durevole. La durata di efficacia oltre 3 mesi supera quella dei farmaci che generalmente vengono utilizzati per la stessa patologia.

3) Il trattamento consente un sostanziale miglioramento delle attività quotidiane.

4) La coxartrosi di III-IV stadio non trova indicazioni di trattamento con i *Collagen* MDs, poiché l'effetto è scarso e di breve durata.

5) L'ecografia ha mostrato un effetto durevole del riassorbimento del versamento, che continua dopo 3 mesi dall'ultima iniezione.

6) I pazienti ed i medici hanno valutato il risultato terapeutico molto buono + eccellente in più del 80% dei casi.

7) I *Collagen* MDs utilizzati in questo studio non hanno evidenziato alcun effetto collaterale negativo ed hanno un profilo di sicurezza eccellente. □

ARTICOLAZIONE SCAPOLO-OMERALE

► INIEZIONI DI GUNA MDs IN PAZIENTI CON PERIARTRITE SCAPOLO-OMERALE ACUTA E BORSITE SUBDELTOIDEA. STUDIO CLINICO ED ECOGRAFICO

Autori: Nestorova R., Rashkov R.

– *Clinical Assessment* presentato al 3° Congresso Nazionale Bulgaro sull'Osteoporosi e l'Osteoartrosi - Sandansky (novembre 2012).

Sede sperimentale: Clinica Reumatologica dell'Università di Medicina di Sofia (Bulgaria).

Patologia considerata: periartrite scapolo-omerale da più di 3 mesi, con borsite sub-acromiale subdeltoidale, VAS >25 (1-100).

Outcomes

1) valutazione del dolore diurno e notturno (VAS 0-100);

2) valutazione della mobilità della spalla (Scala Likert**** 0-4);

3) valutazione della funzionalità della spalla /SFA (N.d.A.: *Schulter-Fix Abdukt*);

4) valutazione di efficacia del paziente e del medico.

I 4 *outcomes* sono stati valutati prima del trattamento, a 60 gg e a 150 gg.

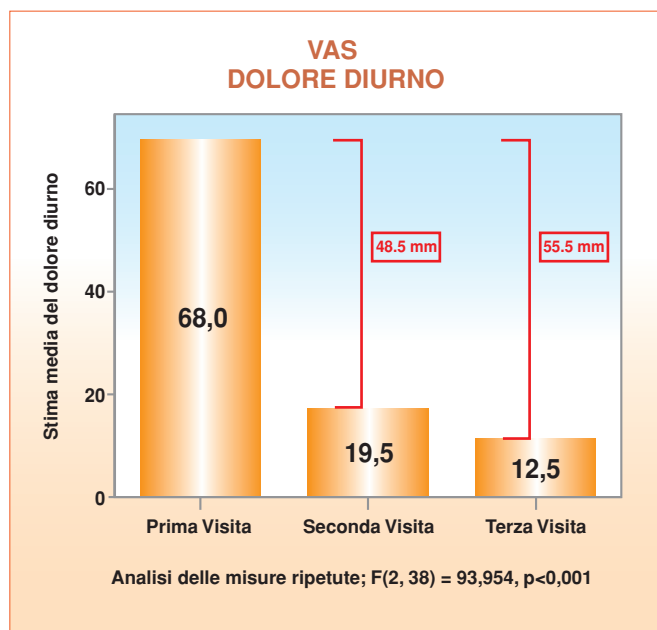
Criteri di inclusione/esclusione: dichiarati.

Pazienti inclusi: 20.

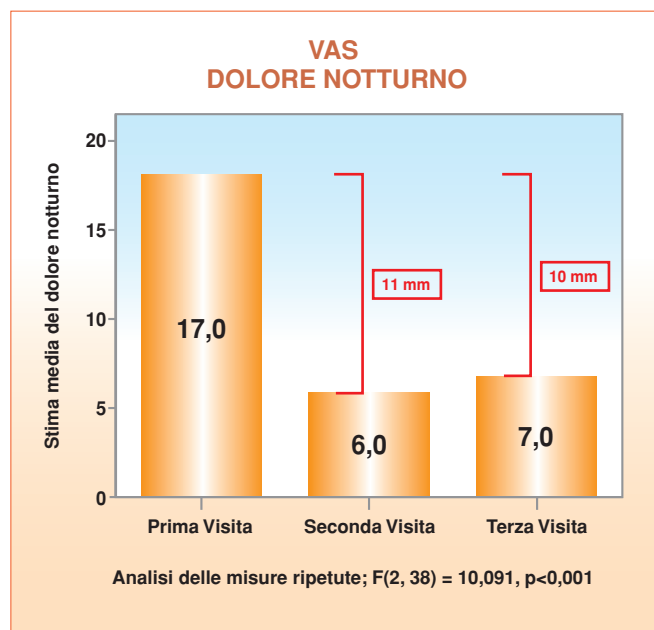
Trattamento: MD-Shoulder, 1 fiala + MD-Matrix, 1 fiala: 2 iniezioni peri-articolari/settimana x 2 settimane consecutive + 1 iniezione peri-articolare/settimana x ulteriori 6 settimane (totale: 10 trattamenti in 2 mesi).

N.d.A.

**** La **Scala Likert** è uno strumento per la valutazione dell'atteggiamento. La Scala Likert ha l'obiettivo di produrre un metodo di misurazione semplice, sottoponendo al soggetto una serie di affermazioni circa l'oggetto di atteggiamento, chiedendo di esprimere il grado di accordo o di disaccordo rispetto a ciascuna affermazione.



TAB. 15



TAB. 16

Risultati

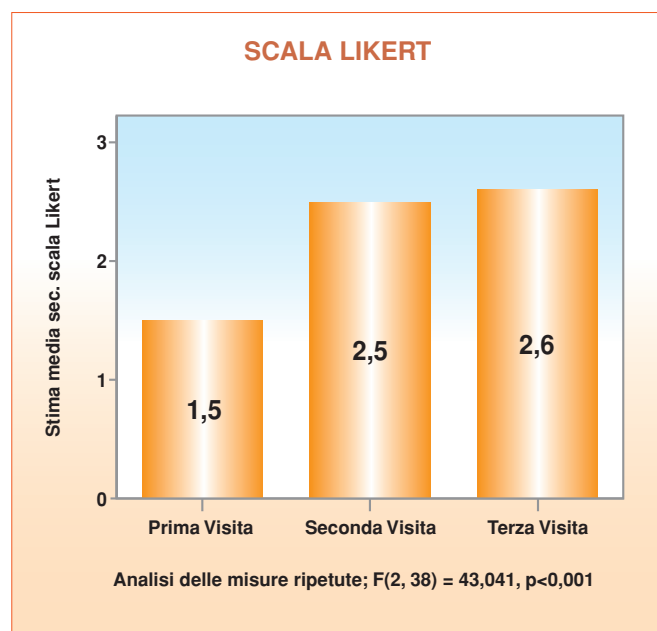
- 1) VAS-dolore diurno: da 68,0 a 19,5 (60 gg), a 12,5 (150 gg) (TAB. 15).
- 2) VAS-dolore notturno: da 17,0 a 6,0 (60 gg), a 7,0 (150 gg) (TAB. 16).
- 3) Scala Likert: da 1,5 a 2,5 (60 gg), a 2,6 (150 gg) (TAB. 17).
- 4) SFA totale: da 34,7 a 59,55 (60 gg), a 61,4 (150 gg) (TAB. 18).
- 5) Giudizio dei pazienti: risultato ottimo + buono = 80%.
- 6) Giudizio dei medici: risultato ottimo + buono = 85%.
- 7) Valutazione ecografica della borsite = da 1,0 a 0,2 (60 gg), a 0,2 (150 gg).

– Conclusioni degli autori

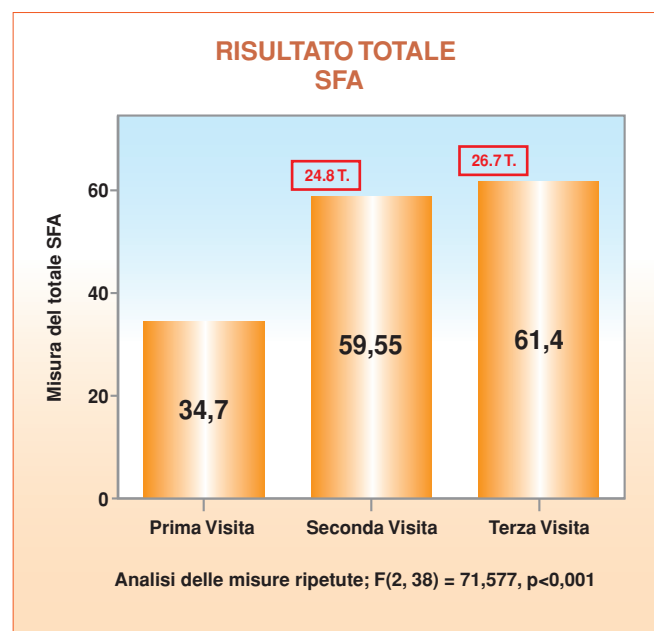
I *Collagen MD-Shoulder* e *MD-Matrix*:

- 1) Hanno effetto di rinforzo e di rigenerazione delle strutture collageniche e migliorano significativamente il dolore, lo stato funzionale della spalla e la tensione della borsa subdeltoidica.
- 2) L'efficacia dei *Collagen MDs* testati continua dopo il termine del trattamento ed aumenta la qualità di vita dei pazienti.
- 3) I *Collagen MDs* hanno evidenziato completa sicurezza (nessun effetto collaterale).

TAB. 17



TAB. 18



► UTILITÀ DI MD-SHOULDER + OSSIGENOTERAPIA IPERBARICA NELLA TERAPIA POST-TRAUMATICA DI SPALLA

Autore: Posabella G.

– Studio clinico presentato al II Convegno di Traumatologia Clinica e Forense – 9° Corso di Ortopedia, Traumatologia e Medicina Legale, Nuovi indirizzi di trattamento nella patologia degenerativa e traumatica dell'arto superiore. Salsomaggiore Terme (PR) (novembre 2011).

Patologia considerata: Dolore a riposo e durante il movimento in pazienti sportivi traumatizzati.

Outcome

Verifica del miglioramento dopo trattamento attraverso la compilazione del *Shoulder Rating Questionnaire* (SRQ) [min 12 (situazione peggiore) – max 75 (situazione migliore)].

Criteri di inclusione/esclusione: non dichiarati.

Pazienti inclusi: 18 (entrambi i sessi; età media 34 aa), atleti dilettanti ed amatoriali di varie discipline sportive.

Trattamento: MD-Shoulder, 1 fiala somministrata con propulsione di O₂ iperbarico 2 volte/settimana x 5 settimane consecutive (totale: 10 trattamenti di 30 min. ciascuno).

Risultato

Il punteggio medio del SRQ passa da $42 \pm 14,2$ prima della terapia a $55 \pm 11,0$ dopo terapia.

– Conclusioni dell'autore

- 1) L'analisi statistica del campione ha evidenziato una differenza statisticamente significativa tra i dati raccolti prima e dopo il trattamento.
- 2) Il dolore a riposo, il dolore durante il movimento e le limitazioni funzionali sono migliorati. □

ARTICOLAZIONI DEL RACHIDE

► EFFICACIA DELLA MEDICINA INTEGRATA NEL CONTROLLO DELLE RACHIALGIE: STUDIO OSSERVAZIONALE

Autori: Zocco R., Crisciulo S., Lorenzetti N., Senesi M.

– Studio clinico presentato al V *European Congress for Integrative Medicine. The Future of Comprehensive Patient Care* – ECIM 2012, Firenze (settembre 2012).

Lavoro pubblicato in PRM 2012/1 (abstract).

Sede sperimentale: Ambulatorio di Medicina Integrata per il Dolore dell'ASL 7 di Siena; U.O. Riabilitazione e Rieducazione Funzionale.

Patologie considerate: Patologie del rachide – disturbi intervertebrali minori (DIM): lombari 92%; dorsali 68%; sacrali 39% (DIM lombari + dorsali 37%; DIM dorsali + sacrali 13%);

– da almeno 6 mesi

– resistenti alle terapie fisiche e farmacologiche.

Pazienti inclusi: 60 (19 M, 41 F; 19-70 aa; età media $45,08 \pm 13,52$ aa).

Trattamento: agopuntura + MDs specifici per i differenti segmenti rachidei: 1 applicazione/settimana x 10 settimane consecutive; terapia manipolativa sec. Maigne; sessioni di 3 settimane consecutive.

– Risultati e Conclusioni degli autori

I benefici derivanti dalla terapia manipolativa sec. Maigne sono più evidenti a breve termine; i benefici derivanti da agopuntura + *Collagen* MDs appaiono più evidenti a lungo termine. □

► MD-LUMBAR, MD-MUSCLE E MD-NEURAL NELLA TERAPIA LOCALE DEL DOLORE LOMBARE

Autori: Pavelka K., Svodobová R., Jarosová H.

– Studio clinico presentato al 26° Congresso di Medicina Biologica, Milano (maggio 2012).

Lavoro pubblicato in La Medicina Biologica 2012/4 (Atti del Congresso); 13-17 e in PRM/2012; 3-6.

Sede sperimentale: Istituto di Reumatologia della Prima Facoltà di Medicina - Università Carolina – Praga (Repubblica Ceca).

Patologia considerata: dolore lombare acuto.

Outcomes

- 1) confronto della differenza dell'intensità del dolore tra il valore *baseline* e quello delle visite finali nei 2 Gruppi;
- 2) miglioramento funzionale misurato sec. l'*Oswestry Low Back Pain Questionnaire*;
- 3) confronto relativo al ricorso ai farmaci di emergenza;
- 4) valutazione della tollerabilità.

Pazienti inclusi e Trattamento:

Gruppo A = 36 pazienti = MD-Lumbar, 1 fiala + MD-Muscle, 1 fiala + MD-Neural, 1 fiala in 8 punti predefiniti s.c.; Gruppo B = 12 pazienti = mesocaina 1% (4 ml distribuiti negli stessi 8 punti predefiniti) s.c.

Risultati

- 1) Dolore a riposo:

– Gruppo A: VAS da $59,6 \pm 16,9$ a $28,1 \pm 24,1$.

– Gruppo B: VAS da $57,3 \pm 16,4$ a $25,1 \pm 26,9$.

- 2) Dolore al movimento:

– Gruppo A: VAS da $70,1 \pm 13$ a $36,6 \pm 23,5$.

– Gruppo B: VAS da $70,8 \pm 11,5$ a $31,9 \pm 26,8$.

- 3) Consumo di paracetamolo durante il *trial* (numero totale di compresse): Gruppo A = 14,4; Gruppo B = 20,4.

– Conclusioni degli autori

- 1) MD-Lumbar + MD-Muscle + MD-Neural sono efficaci nel trattamento del dolore lombare acuto;
- 2) MD-Lumbar + MD-Muscle + MD-Neural sono ben tollerati;
- 3) I *Collagen* MDs sono un'opzione innovativa, efficace e sicura nel trattamento del dolore lombare acuto. □

CONSIDERAZIONI

Dall'analisi delle **10 sperimentazioni cliniche** riportate in questo elaborato nei tratti salienti e sinottici, rappresentanti la totalità delle sperimentazioni effettuate nel periodo 2010-12 con i *Collagen Medical Devices* (Guna Laboratori – Milano) nel trattamento locale delle artro-reumopatie e presentate anche 2-3 volte a Congressi medico-scientifici nazionali ed internazionali (10 su 10), è possibile trarre alcune considerazioni generali e particolari che posizionano i *Collagen Medical Devices* come trattamento locale innovativo e di qualità per:

1) Alta percentuale di risposta clinica soggettiva (media dei giudizi ottimo + buono nel 75% dei pazienti; stessa percentuale media indicata anche dai medici);

2) Alta percentuale di risposta clinica oggettiva definita da Test, Scale, Indici ampiamente utilizzati in Letteratura medico-scientifica internazionale di riferimento come VAS, WOMAC, Indice algofunzionale di Lequesne, Scala Likert, SRQ, SFA, *Oswestry Low Back Pain Questionnaire*, oltre che – in qualche studio – anche da ecografia.

3) Mantenimento del risultato ben oltre l'effettuazione dell'ultima iniezione/applicazione, così come della positiva variazione ecografica, quando indicata dal/dagli autore/i.

4) Assenza totale di effetti avversi in tutti i 10 *trial* clinici (*safety* molto alta).

5) Nullo o scarsissimo ricorso a terapia analgesica/anti-infiammatoria durante il periodo sperimentale.

6) I *Collagen Medical Devices* iniettabili utilizzati – quando confrontati con i farmaci convenzionali di efficacia provata (paracetamolo, mesocaina, FANS) o con terapie fisiche – hanno dimostrato uguaglianza o superiorità terapeutica sia nelle patologie minori come gonartrosi I-II stadio Rx di Kellgren-Lawrence e DIM (Disturbi Intervertebrali Minori), sia nelle patologie maggiori come gonartrosi grave (IV stadio Rx di Kellgren-Lawrence) e coxartrosi non responsiva alla viscosupplementazione con acido ialuronico e derivato.

7) Efficacia dei *Collagen Medical Devices* anche in acuto.

8) Efficacia dei *Collagen Medical Devices* anche nel paziente anziano (*range* medio di età per le patologie croniche: ≈ 70-75 anni).

9) Versatilità e facilità d'uso.

I *Collagen Medical Devices* sono stati utilizzati da soli o, molto più frequentemente, in associazione tra essi (prevalente-

mente 2 – miscelati nella stessa siringa) nella modalità di iniezione: peri-articolare (2 volte su 10); peri-articolare + intra-articolare (1 volta su 10); intra-articolare (3 volte su 10); sottocutanea (2 volte su 10); percutanea (2 volte su 10).

10) Possibilità di integrazione del trattamento iniettivo locale con i *Collagen Medical Devices* con alcune terapie fisiche. ■

Bibliografia

- Barton L., Bird H. – Improving pain by the stabilization of hyperlax joint. *J Orthop. Rheumatol.*, **1996**; 9:46-51.
- Beighton P. *et Al.* – Articular mobility in an African population. *Ann.Rheum Dis*, **1973**; 32; 413-8.
- Bellamy *et Al.* – Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee (*review*). *The Cochrane Library*, **2008**, Issue 1.
- Bird H.A. – Joint hypermobility in children. *Rheumatology* **2005**; 44: 703-4. *Editorial*.
- Birk. D.E. *et Al.* – Collagen fibrillogenesis *in situ*: fibril segments undergo post-depositional modification resulting in linear and lateral growth during matrix development. *Dev. Dyn.* 202, 202, 229-245; **1995**.
- Canty E.G. – Coalignment of plasma membrane channels and protrusions specifies the parallelism of tendon. *J. Cell. Biol.* 165, 553-563; **2004**.
- Cheng J. *et Al.* – Joint laxity in children. *J. Pediatr. Orthop.*, **1993**; 11: 752-6.
- Conrozier T., Chevalier X. – Long-term experience with hylan GF-20 in the treatment of Knee Osteoarthritis. *Expert Opin Pharmacother*, **2008** Jul 9 (10): 1797-804.
- Di Domenica F. *et Al.* – Physical and rehabilitative approaches in osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*, **2004**: 62-69.
- Donayre R., Huanaco M. – Arthrocalasis (articular laxity) in orthopedic pathology. *Ann. Chir. Infant*, **1966** Dec; 7(4):339-48 (*articolo in francese*).
- Elder C. *et Al.* – A cyclooxygenase-2 inhibit impairs ligament healing in the rat. *American Journal of Sports Medicine*. **2001**; 29: 801-810.
- Fournier P. *et Al.* – Sports injuries and NSAID. *Rev Med Suisse*. **2008**; 6:1702-1705.
- Frank C. *et Al.* – Optimization of the biology of soft tissue repair. *Journal of Science and Medicine in Sport*. **1999**; 2(3). 190-210.
- Frank C. – Ligament structure, physiology and function. *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interaction*. **2004**; 4(2):199-201.
- Hauser R.A., Dolan E.E. – Ligament Injury and Healig: An Overview of Current Clinical Concepts. *Journal of Prolotherapy*, Vol.3, Issue 4.Dec. **2011**; 836-846.
- Heine H. – Manuale di Medicina Biologica. Regolazione di base e matrice extra-cellulare. Guna Ed., Milano; **2009**, p.68.
- Hsu S. *et Al.* – Functional tissue engineering of ligament healing. *Sports Medicine, Arthroscopy, Rehabilitation, Therapy & Technology*. **2010**, 2:2-10.
- Jepsen K.J. *et Al.* – A syndrome of joint laxity and impaired tendon integrity in lumican- and fibromodulin- deficient mice. *J. Biol.Chem.* 277, 35532-35540; **2002**.
- Jordan K.M. *et Al.* – *Ann Rheum Dis*, **2003**; 62:1145-55.
- Jozsa L, Kannaus P. – Human tendons: Anatomy, Physiology and Pathology. *Human Kinetics: Champaign, IL*, **1997**.
- Lin T. *et Al.* – Biomechanics of tendon injury and repair. *Journal of Biomechanics*, 37(6): 865-877, **2004**.
- Liu S. *et Al.* – Collagen in tendon, ligament, and bone healing: A current review. *Clinical Orthopedics and Related Research*. **1995**; 318: 265-278.
- Maeda S., Sawai T., Uzuki M. *et Al.* – Determination of interstitial collagenase (MMP-1) in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, **1995** Dec; 54(12):970-5.

- Mannaioni A. *et Al.* – Epidemiological profile of symptomatic osteoarthritis in older adults: a population based study Dicomano-Italy. *Ann Rheum Dis* **2003**; 62:576-578.
- Milani L. – Un nuovo e raffinato trattamento iniettivo delle patologie algiche dell'Apparato locomotore. Le proprietà *bio-scaffold* del collagene e suo utilizzo clinico. *La Med. Biol.*, **2010**/3; 3-15.
- Paoloni J.A. *et Al.* – Non-steroidal anti-inflammatory drugs in sports medicine: guidelines for practical but sensible use. *British Journal of Sports Medicine*. **2009**; 43:863-865.
- Paschkewitz R.E. *et Al.* – Generalized ligament laxity associated with isolated proximal tibiofibular joint dislocation. *European Journal of Orthopedic Surgery & Traumatology*. Sept **2006**, Vol 16, Issue 3; 273-276.
- Pendleton A., Arden N., Dougados M. *et Al.* – EULAR recommendations for the management of Knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies including therapeutic trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*, **2000** Dec; 59(12):936-44.
- Philippon M. J., Shenker B.S. – Athletic Hip Injuries and Capsular Laxity. Doi: 10.1053/j.oto.2005.07.001.
- Provenzano P.P. *et Al.* – Microstructural morphology in the transition region between scar and intact residual segments of a healing rat medial collateral ligament. *Connect. Tissue Res.* 42, 123-133; **2001**.
- Provenzano P.P., Vanderby Jr. R. – Collagen fibril morphology and organization: implication for force transmission in ligament and tendon. *Matrix Biology* 25 (**2006**) 71-84.
- Rotes-Querol J. – Articular laxity considered as factor of changes of the Locomotor Apparatus. *Revue du Rhumatisme et des Maladies Osteo-Articulaires*; **1957**, 24 (7-8): 535-539.
- Shrive N. *et Al.* – Soft-tissue "flaws" are associated with material properties of the healing rabbit medial collateral ligament. *Journal of Orthopaedic Research*. **1995**, 13. 923-929.
- Shultz S.J. – Sex differences in knee joint laxity change across the menstrual cycle. *J Sports Med Phys Fitness*, **2005** Dec., 45(4); 594-603.
- Simpson M. – Benign Joint Hypermobility Syndrome. Evaluation, Diagnosis and Management. *J. Am Osteopath Assoc*. Sept 1, **2006**. Vol 106 n°9, 531-536.
- Teneff S. – Congenital articular laxity and its clinical importance. *Chir Organ Mov*, **1960**; 49: 101-7.
- Vereeke *et Al.* – Soft-tissue physiology and repair. In: Vaccaro A., ed. *Orthopedics Knowledge Update 8*. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons; **2005**: 15-27.
- Walker J. – Generalized joint laxity in Igloodik Eskimos and in Island Lake Amerindians. *Human biology* **1975**; 47: 263-75.
- Warden S. – Cyclo-oxygenase-2 inhibitors: beneficial or detrimental for athletes with acute musculoskeletal injuries? *Sports Medicine*. **2005**; 35:271-283.
- Warden S. *et Al.* – Low-intensity pulsed ultrasound accelerates and a non steroid anti-inflammatory drug delays knee ligament healing. *American Journal of Sports Medicine*. **2006**; 34: 1094-1102.
- Ziltener J. *et Al.* – Non-steroidal anti-inflammatory drugs for athletes: an update. *Annals of Physical Medicine and Rehabilitation* **2010**; 53: 278-282.

Consultare anche:

- 1) Milani L. – *La Med. Biol.*, **2010**/3; 3-15.
- 2) Milani L. – *La Med. Biol.*, **2011**/1; 71-3 (*Lettere al Direttore*).

www.medibio.it

N.d.A.

- 1) Tutti gli studi clinici ed i *Clinical Assessment* accorpatisi e descritti in questa Rassegna sono stati presentati come Relazioni o nella *Poster Session* di Congressi nazionali e/o internazionali. Alcuni sono stati pubblicati; per gli altri è

in corso la stesura dei lavori al fine di essere sottoposti ai *referee* di importanti riviste specialistiche internazionali per la pubblicazione.

Per i lavori non ancora pubblicati, possono essere citati **solo dopo la loro pubblicazione**.

– In subordine, essi possono venir menzionati facendo specifico riferimento a **questa pubblicazione** (vedi Riferimento bibliografico, p.18).

- 2) Otto sperimentazioni su dieci sono state effettuate spontaneamente ed in assoluta autonomia. Gli studi clinici di Migliore A. *et Al.* (p. 13) e di Pavelka K. *et Al.* (p. 16) fanno parte del Progetto Ricerca Clinica Guna (vedi Milani L., Riccotti L. – *La Med. Biol.* 2012/4; 29-39).
- 3) Per brevità, non sono state riportate tutte o non riportate le Tabelle che gli A.A. degli studi clinici e dei *Clinical Assessment* hanno allegato ai rispettivi lavori originali.
- 4) Le Tabelle 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17 e 18 sono state tradotte e ricomposte per esigenze grafiche ed omogeneità editoriale.
 - Esse sono fedeli all'originale nella grafica e nel testo.
- 5) Le Figg:
 - 1 è stata tradotta ed elaborata dall'autore (didascalia dell'autore).
 - 3 e 4 sono state assemblate dall'autore (didascalie dell'autore).
- 6) La Tab. 13 è dell'autore.

L'autore ringrazia gli editor dei siti web da cui sono tratte le immagini di:

Fig. 1: <http://www.bio-collagene.com/images/fibroblast.jpg>

Fig. 2A e 2B: fonti bibliografiche nel testo (*vedi*).

A: <http://www.sciencedirect.com/> e

B: <http://silver.neep.wisc.edu/~lakes/slideTissue.dir/LigFig4B.jpg>

Fig. 3A e 3B: fonte bibliografica nel testo (*vedi*).

Fig. 4A: <http://www.aafp.org/afp/2003/0901/afp20030901p907-f2.jpg>

B: <http://www.fitmed.ro/afectiuni/genu%20valgum.jpg>

C: <http://www.knee-replacement-explained.com/images/OSTEOTOMY.jpg>

D: <http://www.stevewhitekneeclinic.com/wp-content/uploads/2010/10/kneeclinic30-505x358.jpg>

– **Termine di stesura dell'articolo: 13/02/2013.**

Riferimento bibliografico

MILANI L. – I *Collagen Medical Devices* nel trattamento locale delle artro-reumopatie algiche.

– Rassegna degli Studi Clinici e *Clinical Assessment* 2010-2012.

La Med. Biol., **2013**/2; 3-18.

autore**Prof. Leonello Milani**

– Direttore scientifico de *La Medicina Biologica* e di *Physiological Regulating Medicine*

– Vice Presidente A.I.O.T.

– Vice Presidente dell'*International Academy of Physiological Regulating Medicine*

Via Palmanova, 71

I – 20132 Milano