



K. Pavelka, R. Svobodová,  
H. Jarošová



Prof. K. Pavelka

## RIASSUNTO

### - Background

La definizione di farmaco ottimale per il trattamento del dolore lombare acuto è ancora in corso; una delle possibili terapie in fase di discussione è data dall'iniezione locale con collagene.

### - Metodologia

Pazienti di età compresa tra 20 e 70 anni, sofferenti di dolore lombare acuto, con durata < 3 mesi e con intensità del dolore minima  $\geq 40$  mm su scala VAS.

- Outcome primari: differenza tra l'intensità del dolore *baseline* e quello rilevato alle visite finali (VAS). Outcome secondari: HAQ, questionario Oswestry, uso di farmaci di emergenza, tollerabilità.

### - Terapia

MD-Lumbar (2 ml) + MD-Muscle (1 ml) + MD-Neural (1 ml); mesocaina 1% in 8 punti predefiniti. Farmaco di emergenza: paracetamolo < 3 gr/die.

### - Risultati

Sono stati inclusi 48 pazienti (36 nel Gruppo Collagen Medical Device vs 12 nel Gruppo mesocaina). Il dolore durante il movimento è diminuito, da una media iniziale di  $70,1 \pm 13,6$  a  $36,6 \pm 23,5$  alla 5<sup>a</sup> settimana ( $p < 0,05$ ) nel Gruppo Collagen Medical Device e da  $70,8 \pm 11,5$  a  $31,9 \pm 26,8$  nel Gruppo mesocaina ( $p < 0,05$ ), senza differenze statisticamente significative tra i due Gruppi.

Il dolore a riposo è diminuito da  $59,6 \pm 16,9$  a  $28,1 \pm 24,1$  ( $p < 0,05$ ) nel Gruppo Collagen Medical Device e da  $57,3 \pm 16,4$  a  $25,1 \pm 26,9$  ( $p < 0,05$ ) nel Gruppo mesocaina alla 5<sup>a</sup> settimana.

Le differenze tra i Gruppi non sono significative. Il consumo di analgesici (paracetamolo 500 mg) è stato numericamente ma non significativamente inferiore nel Gruppo Collagen Medical Device rispetto al Gruppo mesocaina ( $14,4 \pm 16,2$  vs  $20,4 \pm 27,0$  NS).

### - Conclusioni

MD-Lumbar + MD-Muscle + MD-Neural iniettati s.c. in 8 punti predefiniti sono efficaci nel trattamento del dolore lombare acuto.

**PAROLE CHIAVE** DOLORE LOMBARE, COLLAGENE, COLLAGEN MEDICAL DEVICE

**SUMMARY:** Background. There are still unmet needs in finding optimal drugs for the treatment of acute LBP. One of the discussed treatment options is local injection with collagen.

### - Methodology

Patients: aged 20-70, suffering from acute LBP with duration < 3 months and with minimum intensity of pain  $\geq 40$  mm on VAS.

- Outcomes: Pain intensity of difference between the baseline and final visits (VAS).

Secondary outcomes: HAQ, Oswestry questionnaire, use of rescue medication, tolerance.

- Therapy: MD-Lumbar (2 ml) + MD-Muscle (1 ml) + MD-Neural (1 ml) or 4 ml of 1% mesocaine in 8 predefined points. Rescue medication: paracetamol < 3 g/daily.

ATTI DEL XXVI CONGRESSO DI MEDICINA BIOLOGICA  
- LOW DOSE MEDICINE -  
UPDATE RESEARCH - SAFE THERAPY  
Milano, 26 Maggio 2012

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

*MD-LUMBAR, MD-MUSCLE AND MD-NEURAL IN THE LOCAL  
TREATMENT OF LOW BACK PAIN*

Il termine "dolore lombare (LBP) acuto aspecifico" definisce una sintomatologia algica in regione lombare non attribuibile ad una specifica patologia conosciuta e riconoscibile (infiammazione, frattura, tumore, sindrome radicolare, sindrome della cauda equina) e di durata inferiore alle 6 settimane.

Il LBP acuto è generalmente autolimitante ed ha una percentuale di remissione del 90% entro le 6 settimane.

Il picco d'insorgenza si verifica tra i 35 e i 55 anni di età.

L'84% della popolazione adulta soffre di LPB almeno una volta durante l'arco

di vita; il 23% soffre di lombalgia cronica.

La gestione del LBP acuto/cronico nel *primary care* si propone di: fornire informazioni generali adeguate ed adeguato controllo dei sintomi; raccomandare al paziente di mantenersi il più possibile attivo e di tornare al più presto alle normali attività, compresa quella lavorativa (1,2).

La soluzione ottimale per la gestione del LBP è fornita da programmi multidisciplinari di terapia che solitamente comprendono terapie fisiche, vari interventi professionali, norme compor-

- Results: 48 patients were included (36 Collagen Medical Device vs 12 mesocaine). Pain on movement decreased from initial mean  $70.1 \pm 13.6$  to  $36.6 \pm 23.5$  at week 5 ( $p < 0.05$ ) in the Collagen Medical Device group and from  $70.8 \pm 11.5$  to  $31.9 \pm 26.8$  in the mesocaine group ( $p < 0.05$ ) with no statistical differences between the 2 groups. Pain at rest decreased from  $59.6 \pm 16.9$  to  $28.1 \pm 24.1$  ( $p < 0.05$ ) in the Collagen Medical Device group and from  $57.3 \pm 16.4$  to  $25.1 \pm 26.9$  in the mesocaine group ( $p < 0.05$ ). The differences between the 2 groups are

not significant. Consumption of analgesics tablets (paracetamol 500 mg) was numerically but not significantly lower in the Collagen Medical Device group in comparison with the mesocaine group ( $14.4 \pm 16.2$  vs.  $20.4 \pm 27.0$  NS).

### - Conclusions

MD-Lumbar, MD-Muscle, MD-Neural seem to be effective in the treatment of acute low back pain.

**KEY WORDS:** LOW BACK PAIN, COLLAGEN, COLLAGEN MEDICAL DEVICE

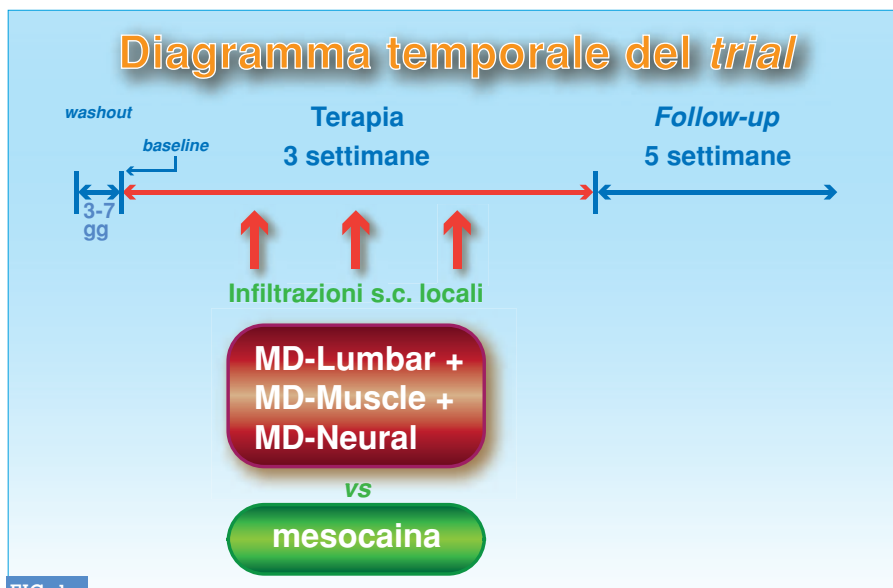


FIG. 1

tamentali e riduzione del consumo di farmaci.

Per il trattamento farmacologico del LBP si consigliano generalmente il paracetamolo, altri analgesici, i FANS, i miorilassanti, gli oppioidi deboli e forti e gli antidepressivi.

– I FANS sono i più comunemente prescritti nella terapia del LBP acuto.

L'utilizzo dei FANS può provocare gastropatia FANS-indotta e sue complicanze gravi quali perforazioni, ulcerazioni e sanguinamento viscerale (3).

L'introduzione in terapia dei farmaci COX-2 selettivi (*coxib*) ha migliorato il profilo di sicurezza (4), ma ha probabilmente aumentato il rischio cardiovascolare (5), il che è forse anche vero per i FANS non selettivi.

A causa degli effetti collaterali poten-

zialmente gravi, i FANS devono essere prescritti solo per **periodi brevi** e sotto stretto controllo medico.

La definizione di farmaco ottimale per il trattamento del LBP acuto è ancora in corso; una delle possibili terapie è data dall'**iniezione locale di collagene**.

– **MD-Lumbar** (Guna Laboratori, Milano) è un dispositivo medico iniettabile composto da collagene di origine suina ed estratto di Hamamelis.

– Il meccanismo d'azione del collagene iniettato localmente è complesso, sia a livello strutturale sia funzionale (6).

Il collagene forma, nei tessuti danneggiati, un'"impalcatura biologica".

I Collagen Medical Device supportano la carenza di collagene, sempre presente nelle patologie infiammatorie e/o degenerative dell'Apparato locomotore.

Il collagene ha anche effetto barriera e proprietà lubrificante. È anche spasmolitico, migliora la funzionalità ed è inoltre indirettamente un blando analgesico (6). L'estratto di Hamamelis ha proprietà antiossidanti ed antinfiammatorie.

– **MD-Muscle** è un dispositivo medico iniettabile composto da collagene ed estratto di Hypericum.

Questo estratto ha attività antinfiammatoria, analgesica ed antidepressiva.

– **MD-Neural** è un dispositivo medico iniettabile composto da collagene ed estratto di Colocynthis che ha efficacia spasmolitica ed analgesica con buon impatto sul dolore neuropatico.

MD-Lumbar, MD-Muscle e MD-Neural sono stati testati in differenti sindromi dolorose dell'Apparato locomotore come osteoartrite e reumatismi dei tessuti molli, tra cui il dolore lombare (LBP).

Il collagene è stato utilizzato in diversi modelli sperimentali di lesioni legamentose, laddove ha dimostrato capacità di promuovere la fibrillogenasi nella riparazione del legamento collaterale nel coniglio (7), in un gruppo di 10 pazienti con lesioni degenerative della cartilagine (8,9) e nel recupero funzionale della tendinopatia di caviglia (10).

Al fine di ottenere ulteriori informazioni circa l'efficacia di una miscela di Collagen Medical Device, abbiamo approntato un protocollo di studio randomizzato e controllato avente come indicazione il LBP.

## METODOLOGIA

### Piano sperimentale

Studio clinico, monocieco diretto alla valutazione dell'efficacia e della sicurezza di MD-Lumbar, MD-Muscle e MD-Neural vs mesocaina\*, sommini-

\* NdR. Gli autori, nel testo in inglese inviato, usano indifferentemente 2 **sinonimi**: mesocaina = trimecaina (2,4,6 trimetil-fenil-carbamail-metile).

	Collagen MD	mesocaina	
Pazienti	<b>36</b>	<b>12</b>	
M/F	7/29	4/8	NS
Età	54.2 ± 11.4	56.2 ± 11.6	NS
VAS dolore durante il movimento	70.1 ± 13.6	70.8 ± 11.5	NS
VAS dolore a riposo	59.6 ± 16.9	57.3 ± 16.4	NS
Precedente trattamento analgesico	15/21 (58.3 %)	5/7 (11.3 %)	NS

TAB. 1

Caratteristiche generali dei pazienti inclusi nei 2 Gruppi di trattamento.

strati per via sottocutanea in pazienti sofferenti di LBP acuto.

Il diagramma temporale del *trial* è indicato in FIG. 1.

Dopo *washout* di 3-7 giorni, i pazienti sono stati inclusi in uno dei 2 Gruppi in base al programma di randomizzazione.

Lo studio era cieco per il paziente, non cieco per il medico.

– La valutazione del risultato primario è avvenuta alla 5<sup>a</sup> settimana, 2 settimane dopo l'ultima iniezione.

### Pazienti

Dopo accettazione del programma terapeutico e firma del consenso informato, sono stati inclusi pazienti, di età compresa tra i 20 ed i 70 anni, cui era stato diagnosticato LBP di durata inferiore a 3 mesi.

L'intensità del dolore minima era di 40 mm su scala 0-100.

I principali criteri di esclusione sono stati: sintomatologia neurologica di durata superiore ad 1 mese, sindrome della cauda equina, spondilite, tumori, frattura/e da compressione in osteoporosi, trauma recente e terapia con miorilassanti, farmaci immunosoppressori e glucocorticosteroidi.

– Il numero di pazienti previsto è 100: 75 nel Gruppo MD; 25 nel Gruppo mesocaina.

### Outcomes

– L'*outcome* primario è il confronto della differenza dell'intensità del dolore tra il valore *baseline* e quello delle visite finali tra i 2 Gruppi.

– L'*outcome* secondario è il miglioramento funzionale misurato sec. l'*Oswestry Low Back Pain Questionnaire*, dal confronto relativo al ricorso ai farmaci di emergenza e dalla valutazione della tollerabilità.

### Terapia

Nel Gruppo di trattamento i pazienti hanno ricevuto iniezioni di MD-Muscle (1 ml) + MD-Lumbar (2 ml) + MD-Neu-

ral (1 ml) in 8 punti predefiniti (0,5 ml in ciascun punto).

– Ai componenti il Gruppo di controllo sono stati somministrati 4 ml di mesocaina 1%, negli stessi 8 punti pre-

Item	N	Collagen MD	mesocaina
VAS, dolore durante il movimento Visita 1	36/12	70.1 ± 13.6	70.8 ± 11.5
VAS, dolore durante il movimento Visita 5		46.0 ± 18.5	39.3 ± 26.6
VAS, dolore durante il movimento Visita 6		39.6 ± 20.5	37.6 ± 28.5
VAS, dolore durante il movimento Visita 7		36.6 ± 23.5	31.9 ± 26.8
VAS, dolore a riposo Visita 1	36/12	59.6 ± 16.9	57.3 ± 16.4
VAS, dolore a riposo Visita 5		37.3 ± 18.7	33.6 ± 25.8
VAS, dolore a riposo Visita 6		30.0 ± 22.4	29.5 ± 27.1
VAS, dolore a riposo Visita 7		28.1 ± 24.1	25.1 ± 26.9

TAB. 2

Scala analogica-visiva del dolore nei 2 Gruppi di trattamento.

– Riduzione dei punteggi dalla Visita 1 alla Visita 7 (dolore in fase di movimento e di riposo).

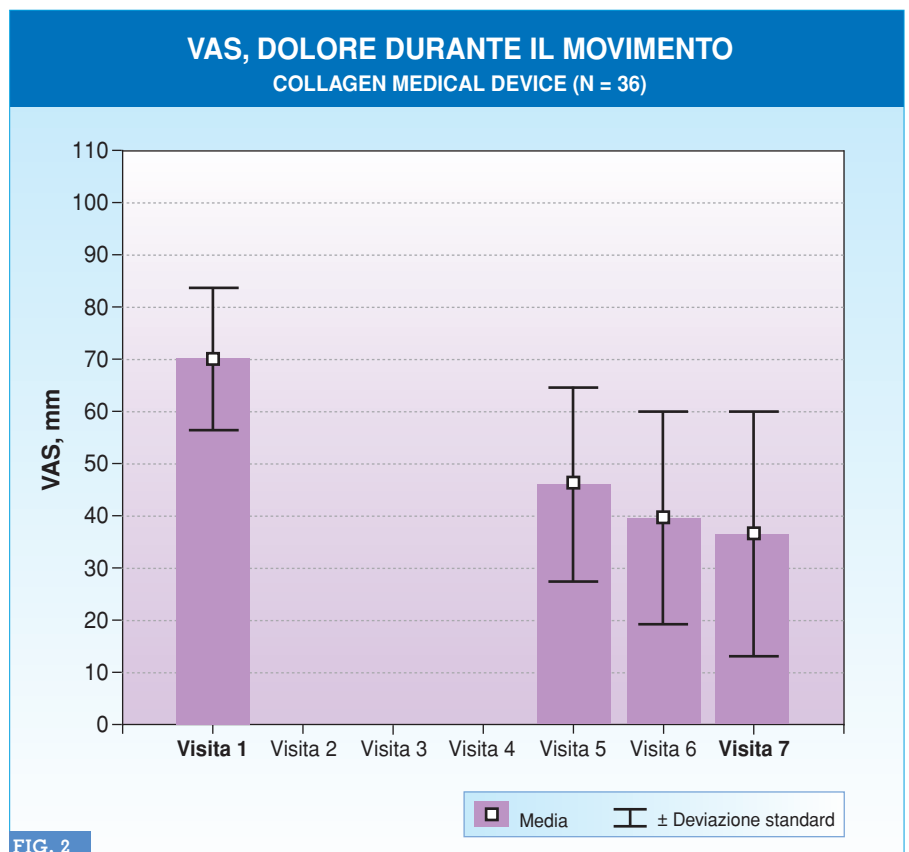


FIG. 2

finiti (0,5 ml in ciascun punto). Sono state effettuate 5 applicazioni (2/settimana nelle prime 2 settimane, a seguire l'ultima).

I pazienti sono stati autorizzati all'assunzione di paracetamolo come farmaco analgesico di emergenza, con dose giornaliera *max* di 3 gr.

Non erano consentiti: assunzione di FANS, di altri analgesici e trattamenti locali con glucocorticoidi.

Non è stato consentito, durante il periodo di studio, neppure alcun tipo di terapia fisica.

I metodi statistici utilizzati per la valutazione del consumo di analgesici, la valutazione globale, i questionari, i test parametrici e non-parametrici sono stati: T test, analisi ANOVA, analisi Manova per misurazioni ripetute, Kruskal-Wallis, test di Wilcoxon per dati appaiati e U test di Mann-Whitney.

## RISULTATI

I risultati qui presentati sono preliminari e relativi all'analisi ad *interim*.

– I pazienti inclusi in questo studio sono complessivamente **48: 36** nel Gruppo Collagen Medical Device e **12** nel

Gruppo mesocaina.

Non vi sono differenze statisticamente significative tra i 2 Gruppi di trattamento per quanto riguarda sesso, età, intensità del dolore a riposo e durante il movimento ed utilizzo di analgesici precedente allo studio (TAB. 1).

L'intensità del dolore *baseline* è risultato elevato,  $\approx 70$  mm su scala VAS 0-100. Nel Gruppo Collagen Medical Device il dolore durante il movimento è diminuito da una media iniziale di **70,1  $\pm$  13,6** a **36,6  $\pm$  23,5** alla 5<sup>a</sup> settimana ( $p < 0,05$ ). Nel Gruppo mesocaina dal **70,8  $\pm$  11,5** a **31,9  $\pm$  26,8** ( $p < 0,05$ ), senza differenze statisticamente significative tra i 2 Gruppi (TAB. 2, FIG. 2).

Il dolore a riposo è diminuito da **59,6  $\pm$  16,9** a **28,1  $\pm$  24,1** ( $p < 0,05$ ) nel Gruppo Collagen Medical Device e da **57,3  $\pm$  16,4** a **25,1  $\pm$  26,9** nel Gruppo mesocaina ( $p < 0,05$ ) alla 5<sup>a</sup> settimana (TAB. 2).

Le differenze tra i 2 Gruppi non sono significative.

Il consumo di analgesico indicato (paracetamolo 500 mg) è stato numericamente (numero di compresse) ma non significativamente inferiore nel Gruppo Collagen Medical Device ri-

spetto al Gruppo mesocaina (**14,4  $\pm$  16,2** vs **20,4  $\pm$  27,0** NS) (TAB. 3).

La tollerabilità del trattamento è stata molto buona. Non si sono registrati eventi avversi gravi nei 2 Gruppi.

I pazienti hanno valutato la tollerabilità dei Collagen Medical Device molto buona nel **66,7%** dei casi, buona nel **25%** e media nell'**8,3%**.

La tollerabilità alle iniezioni di mesocaina è stata valutata molto buona nell'**83,3%**, buona nel **8,3%** e media nell'**8,3%** (differenze NS tra i 2 Gruppi) (TAB. 4).

## DISCUSSIONE

La gestione terapeutica del LBP acuto e cronico, continua ad essere problematica, mancando – ad oggi – la disponibilità di un farmaco ottimale.

Le iniezioni locali dei Collagen Medical Device rappresentano un'innovazione basata sulla Regolazione Fisiologica (PRM).

Le iniezioni locali dei Collagen Medical Device sono state testate in 7 studi clinici controllati che hanno fatto parte del fascicolo di presentazione (11).

Le malattie oggetto di sperimentazione hanno incluso dolore lombare e cervicale, OA del ginocchio, anca e mano, sciatica, dolore neuropatico, periartrite scapolo omerale e guarigione delle ferite.

Gli studi hanno dimostrato una buona efficacia ed assenza di eventi avversi gravi.

Le iniezioni dei Collagen Medical Device non presentano interazioni farmacologiche e possono essere utilizzate in associazione con altri farmaci, il che è di grande vantaggio, soprattutto per gli anziani e per i pazienti con polimorbilità.

– I risultati del nostro studio suggeriscono che la miscela dei 3 Collagen Medical Device testati è efficace nel trattamento del dolore lombare acuto.

Item	N	Collagen MD	mesocaina	Significatività statistica della differenza
Consumo di paracetamolo durante le visite 1-6 (n° di compresse)	36/12	14.4 $\pm$ 16.2	20.4 $\pm$ 27.0	T-test spaiato, NS

TAB. 3

Consumo di paracetamolo nei 2 Gruppi di trattamento.

Item	Collagen MD	mesocaina	Significatività statistica della differenza
Tollerabilità molto buona	24 (66.7 %)	10 (83.3 %)	Test chi-quadrato, NS
Tollerabilità buona	9 (25.0 %)	1 (8.33 %)	
Tollerabilità media	3 (8.33 %)	1 (8.33 %)	

TAB. 4

Tollerabilità alla terapia (valutazione dei pazienti). Valutazione al termine della Visita 6.

Lo studio è ancora in corso, con l'obiettivo di reclutare 100 pazienti (in questa sede sono state presentate le analisi *ad interim* di 48 pazienti).

È stato analizzato un numero relativamente ristretto di dati, pertanto – ad oggi – non siamo in grado di definire esattamente le differenze tra i 2 Gruppi di studio.

Tuttavia, alcuni risultati clinici preliminari possono essere già discussi.

– Il miglioramento medio del dolore è di  $\approx$  30 mm - VAS, valore molto superiore al miglioramento minimo clinicamente importante ( $\approx$  15-20 mm).

– Il sollievo dal dolore è relativamente veloce, inferiore alle 2 settimane.

– L'efficacia analgesica dei Collagen Medical Device **non è inferiore** a quella della mesocaina.

– Le terapie a lungo termine mirate alla ristrutturazione ed alla stabilizzazione del Tessuto connettivo possono essere effettuate solo con iniezioni dei Collagen Medical Device.

Il trattamento con iniezione dei Collagen Medical Device ha, naturalmente, un carattere molto più fisiologico in terapia a lungo termine rispetto agli anestetici locali che promuovono solo un effetto temporaneo.

Un altro vantaggio dei Collagen Medical Device è dato dall'ottima tollerabilità del trattamento locale e buona aderenza alla terapia.

È nota, infatti, l'importanza dell'aderenza al trattamento in condizioni croniche algiche dell'Apparato locomotore.

## CONCLUSIONI

► MD-Lumbar + MD-Muscle + MD-Neural sono efficaci nel trattamento del LBP acuto.

► MD-Lumbar + MD-Muscle + MD-Neural sono ben tollerati.

► Dai risultati qui riportati, i Collagen Medical Device sono un'opzione innovativa, efficace e sicura nel trattamento del dolore lombare acuto. ■

## Bibliografia

1. Van Tulder M., Becker A., Bekkering T. *et Al.* – European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J* **2006**;15(Suppl 2):S169-91.
2. Rannou F., Poiraudou S., Henrotin Y. – Low back pain including sciatica and DISH In: *EULAR Compendium*, ed. Bjijsma JWJ., BMJ, **2009**; London, pp. 477-493.
3. Hawkey C.J. – Nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology* **2000**;119:521-535.
4. Goldstein J.L., Silverstein F.E., Agrawal N.M. *et Al.* – Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am. J. Gastroenterol* **2000**;95:1681-1690.
5. Solomon S.D., Mc Murray J.J., Pfeffer M. *et Al.* – Cardiovascular risk associated with celecoxib in clinical trial for colorectal adenoma prevention. *New Engl J Med* **2005**;352:1071-1080.
6. Milani L. – A new and refined injectable treatment for musculoskeletal disorders. Bioscaffold properties of collagen and its clinical use. *Physiological Regulating Medicine*, **2010**/1; 3-15.
7. Liang R., Woo L.Y., Nguyen T.D. *et Al.* – Effects of a bio-scaffold on collagen fibrillogenesis in heal in medial ligament in rabbits. DOI 10.1002/jour.20616.
8. Stone K., Stedman R., Rodkey W. *et Al.* – Regeneration of meniscal cartilage with use of a collagen scaffold. *J Bone Surg* **1997**;79:1770-1776.
9. Posabella G. – Patello-femoral chondropathy treated with MD-Knee + Zeel<sup>®</sup> T transmitted with O<sub>2</sub> vs nimesulide + chondroitin sulphate. *Physiological Regulating Medicine*, **2011**/1; 3-10.
10. Mariconti P., Milani L. – Terapia infiltrativa *low dose* della tendinopatia degenerativa di caviglia in danzatori professionisti. *La Med. Biol.*, **2012**/3; 15-24.
11. Collagen Medical Devices. An effective and innovative approach to the infective treatment of osteo-arthro-myo-fascial pathologies. Guna Ed., **2010**.

## Riferimento bibliografico

PAVELKA K., SVOBODOVÁ R., JAROŠOVÁ H. – MD-Lumbar, MD-Muscle e MD-Neural nella terapia locale del dolore lombare.

*La Med. Biol.*, **2012**/4; 13-17.

## Primo autore

### Prof. Karel Pavelka

– Titolare della Cattedra di Reumatologia Clinica, 1<sup>a</sup> Facoltà di Medicina dell'Università Carolina, Praga, Repubblica Ceca

– Direttore dell'Istituto di Reumatologia, Praga

– Segretario Generale della Società Ceca di Reumatologia

– Membro Onorario di EULAR (*The European League Against Rheumatism*)