

# **GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES**

Nel trattamento iniettivo delle patologie  
osteo-artro-miofasciali <sup>(1)</sup>



**QUALITÀ  
SICUREZZA  
EFFICACIA**

# LE PATOLOGIE OSTEO-ARTRO-MIOFASCIALI IN ITALIA E IN EUROPA

BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

Il **15-20%** della popolazione generale soffre di **patologie coinvolgenti l'Apparato osteo-artro-miofasciale**, che rappresentano il **70%** dei pazienti affetti da dolore cronico. <sup>(1,2)</sup>

Questi dati saranno necessariamente soggetti ad un **incremento, nei prossimi anni**, considerando: <sup>(1)</sup>

- **allungamento dell'aspettativa di vita**
- **aumento medio generale del peso corporeo**
- **maggior propensione alla sedentarietà negli ultracinquantenni**
- **incidenza più elevata di attività sportiva amatoriale e conseguenti traumatismi**  
(prevalentemente dai 20 ai 45 anni di vita)
- **abuso di FANS**
- **alimentazione scorretta**, tendenzialmente **iperproteica**

Le **patologie osteo-artro-miofasciali** sono caratterizzate primariamente dalla **sofferenza del collagene**, la cui fisiologica organizzazione tissutale e composizione quali-quantitativa determina le caratteristiche proprie dei tessuti connettivi. <sup>(1)</sup>

1. Milani L. La Med Biol 2013; 2: 3-18

2. Jordan KM. et al. Ann Rheum Dis 2003; 62: 1145-1155

# LE PATOLOGIE MUSCOLO-SCHELETRICHE

BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

- Le patologie muscolo-scheletriche costituiscono un **gruppo eterogeneo di malattie a carico dell'Apparato osteo-articolare**, associate a sintomatologia dolorosa e limitazioni funzionali. In questo gruppo sono incluse sia malattie ad insorgenza acuta e breve, sia malattie croniche come lombalgie, artrosi, osteoporosi e artrite reumatoide. <sup>(1)</sup>
- Le malattie muscolo-scheletriche possono avere **importanti ripercussioni sulla vita sociale dell'individuo e condurre**, con tempistiche e modalità differenti tra loro, **a una condizione di disabilità e all'inabilità al lavoro.** <sup>(1)</sup>
- L'**alta incidenza** di queste patologie è **causa di elevati costi** per il nostro Sistema Sanitario Nazionale. <sup>(2)</sup>
- **Nell'ultimo ventennio**, nel panorama dei **trattamenti conservativi** delle malattie muscolo-scheletriche sempre più interesse e successo stanno riscuotendo gli **interventi volti alla riparazione e rigenerazione dei tessuti dell'Apparato muscolo-scheletrico** che, nel loro insieme, sono indicati con il nome di **Functional Tissue Engineering.** <sup>(3)</sup>
- Più recentemente, nell'**ambito del Functional Tissue Engineering**, si è sviluppato un **nuovo approccio** attraverso l'**utilizzo di bio-scaffold** di matrice extra-cellulare **a base di collagene suino di tipo I e sostanze ancillari per via iniettiva (Guna Collagen Medical Devices).**

1. Epicentro Istituto Superiore di Sanità. <https://www.epicentro.iss.it/muscolo-scheletriche/>

2. Strategia nazionale « Malattie muscolo-scheletriche » 2017-2022 Elaborato ed edito dalla Lega svizzera contro il reumatismo (LSR). Disponibile online su [https://www.rheumaliga.ch/assets/doc/CH\\_Dokumente/ueber-uns/Strategia\\_nazionale\\_Mallatie\\_muscolo-scheletriche\\_Versione\\_breve.pdf](https://www.rheumaliga.ch/assets/doc/CH_Dokumente/ueber-uns/Strategia_nazionale_Mallatie_muscolo-scheletriche_Versione_breve.pdf)

3. Butler DL, et al. J Biomech Eng 2000; 122 (6): 570-575

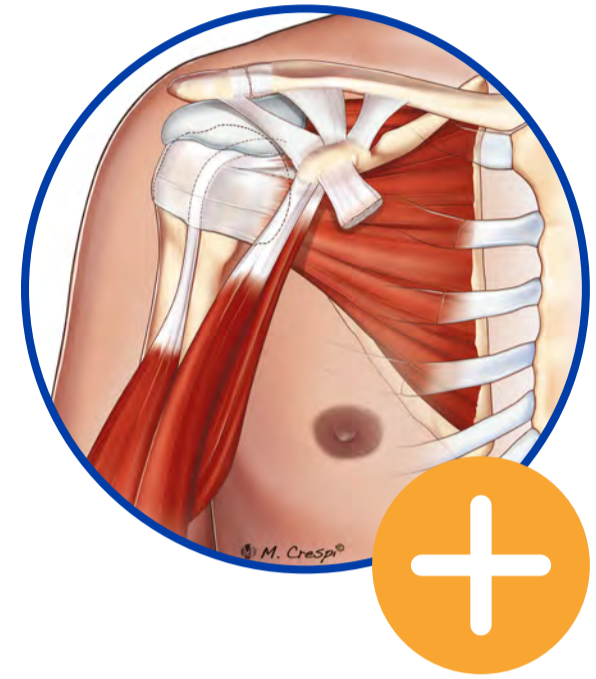
# PATOLOGIE PIÙ FREQUENTI A CARICO DI ARTI SUPERIORI E INFERIORI

BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

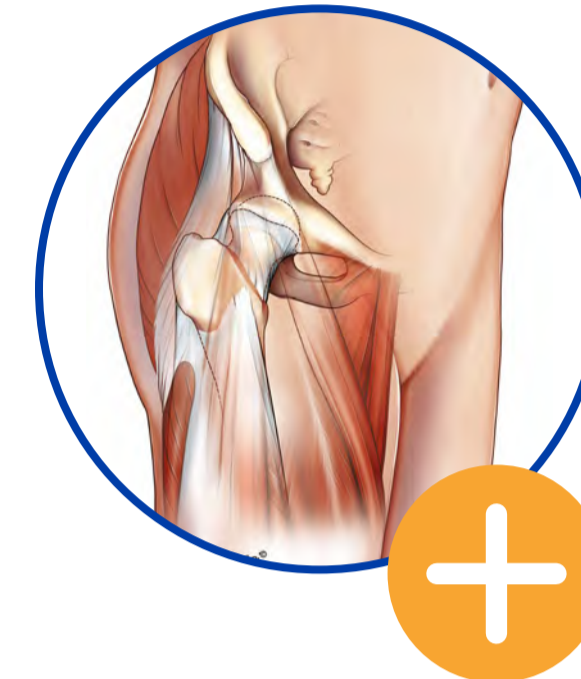
DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD



## SPALLA

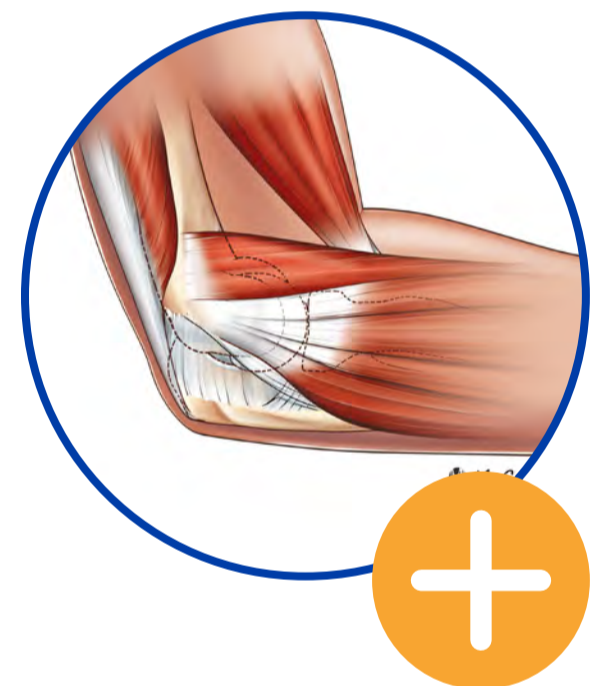
**Osteoartrosi:** prevalenza **16,1%-20,1%** degli adulti con più di 65 anni <sup>(1)</sup>

**Lesioni della cuffia dei rotatori:** **51%** dei soggetti con più di 80 anni <sup>(2)</sup>



## ANCA

**Coxartrosi:** prevalenza **11%** <sup>(6,7)</sup>



## GOMITO

**Epicondilite:** prevalenza **1-3%** <sup>(3)</sup>



## GINOCCHIO

**Gonartrosi:** prevalenza **24%** <sup>(6,7)</sup>



## MANO/POLSO

**Osteoartrosi:** prevalenza **19%** <sup>(4)</sup>

**Rizoartrosi:** prevalenza **20%** della popolazione adulta <sup>(5)</sup>



## CAVIGLIA/PIEDE

**Osteoartrosi:** prevalenza **9%** <sup>(8)</sup>

1. Ansok CB., Muh SJ. Orthopedic Research and Reviews 2018; 10: 9-18

2. Castagna A. et al. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 2015; 41: 6-14

3. Corrado B. et al. Muscles, Ligaments and Tendons Journal 2019; 9 (4): 584-589

4. Ramonda R. et al. Artrosi: aspetti epidemiologici, clinici e classificativi. Rheumalab. <https://www.rheumalab.it/site/artrosi-aspetti-epidemiologici-clinici-e-classificativi>

5. Brunato F. La Med Biol 2021; 3: 3-12

6. Migliore A., Ravasio R. AboutOpen 2020; 7 (1): 16-20

7. Fernandes L. et al. Ann Rheum Dis 2013; 72: 1125-1135

8. DiStefano J.G., Pinney S. Semin Arthro 2010; 21: 218-222

# PATIENT JOURNEY

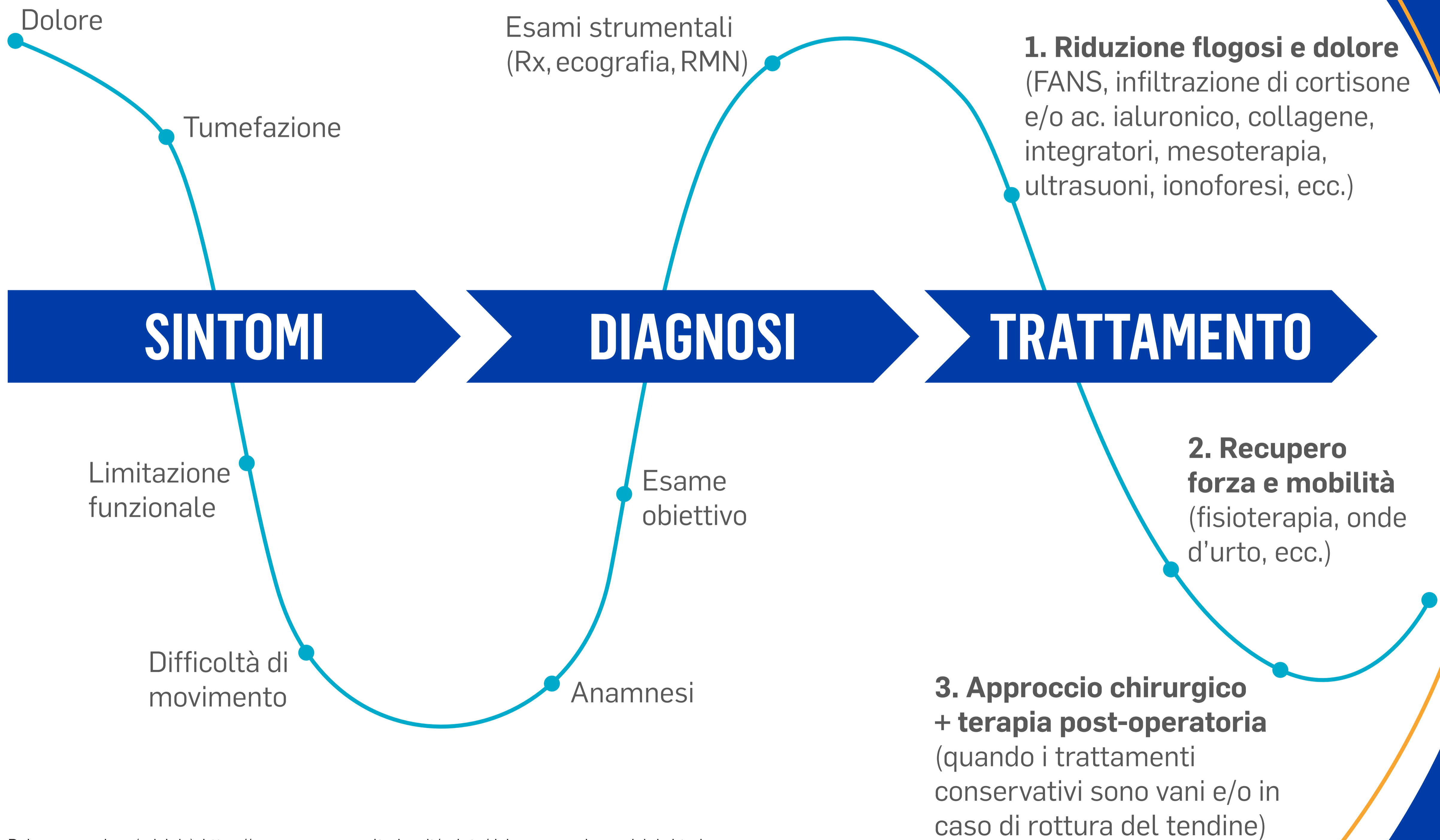
## MALATTIE MUSCOLO-TENDINEE & OSTEO-ARTICOLARI

BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
EMD

DISTRETTI  
CORPOREI  
EMD



BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

Attualmente la terapia delle **artro-reumopatie** è molto variegata e dispone di **trattamenti conservativi e non, unici o in overlapping terapeutico:**

**1. MEDICAL DEVICE/STRUMENTAZIONE** (es. ultrasuonoterapia, magnetoterapia, laserterapia, TENS, agopuntura, moxibustione, OOT, onde d'urto, infiltrazioni di ac. ialuronico/**collagene**)

**2. FARMACOLOGICI** [es. COXIB, FANS, ASA, paracetamolo, corticosteroidi (anche per via iniettiva intra-articolare o per via mesoterapica)]

**3. FISICI-RIABILITATIVI**

**4. CHIRURGICI MOBILI** (protesi soprattutto di anca, ginocchio, spalla) o fissi (artrodesi)

CONSERVATIVI

NON CONSERVATIVI

Il trattamento delle patologie algiche/degenerative delle strutture anatomiche appartenenti all'Apparato locomotore e di sostegno si avvale anche dell'uso dei precedentemente denominati **Guna Collagen Medical Devices (MD) iniettabili (trattamento conservativo)**.

# IL COLLAGENE: COS'È, COSA FA

BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
EMD

DISTRETTI  
CORPOREI  
EMD

Il collagene è la proteina più abbondante dell'organismo <sup>(1)</sup>

➔ **5-6%** del peso corporeo di un uomo adulto <sup>(1)</sup>

➔ **30%** circa della massa proteica totale degli animali superiori <sup>(2,3)</sup>

➔ **90%** del collagene dell'organismo è di tipo I <sup>(4)</sup>

➔ **Localizzazione:** cute e sottocute, tendini, capsule articolari, legamenti, cartilagini, ossa, muscoli, denti; più in generale nella matrice extracellulare <sup>(1,3,4)</sup>

➔ **Proprietà:** robustezza, rigidità, resistenza e flessibilità <sup>(5)</sup>

**Il collagene ha una funzione di *bio-scaffold*:  
SOSTIENE, STRUTTURA e STABILIZZA l'impalcatura somatica <sup>(4)</sup>**

1. Ruiu DE. Advanced Therapies 2012; 1: 30-39

2. Verzà F. International Review of Connective Tissue Research 1964; 2: 243-300

3. Martin Martin LS. et al. BMC Musculoskelet Disord 2016; 17: 94

4. Milani L. La Med Biol 2019; 2: 3-18

5. Milani L. La Med. Biol 2010; 3: 3-15

# BIOSINTESI DI COLLAGENE CON IL TRASCORRERE DEGLI ANNI

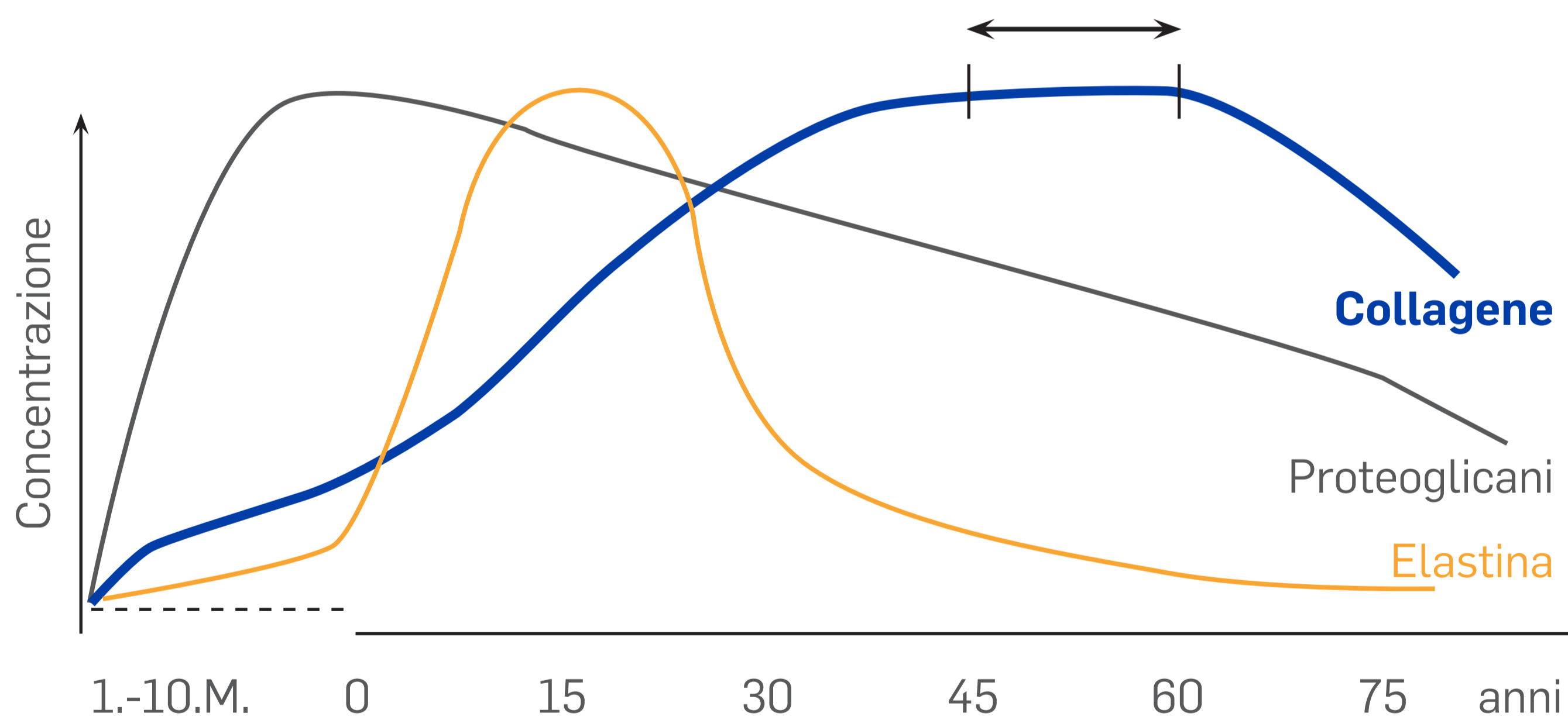
BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
EMD

DISTRETTI  
CORPOREI  
EMD

Nell'uomo la biosintesi di collagene inizia a ridursi dai 55-60 anni di età



A livello dell'Apparato locomotore, le **superfici cartilaginee si assottigliano e degenerano sviluppando artrosi**, mentre le **strutture tendinee e legamentose** diventano meno elastiche e vanno incontro a quadri di **tendinosi e tendinopatie** di vario grado.

*Biosintesi di collagene, proteoglicani ed elastina correlata all'età.*



# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
EMD

DISTRETTI  
CORPOREI  
EMD

Una linea di 13 diversi dispositivi medici a base di:

## Collagene di origine suina

- I **tessuti di suino** hanno mediamente un **contenuto di collagene molto elevato**; costituisce circa il 50% <sup>(1,2)</sup>
- Il collagene di suino è **il più simile ed affine al collagene umano** <sup>(3,4)</sup>
- **Ogni flaconcino** di Guna Collagen Medical Devices (**2 ml**) contiene **100 µg di collagene** <sup>(5)</sup>

## Sostanze ancillari di origine vegetale o minerale

- **Favoriscono, con attività accessoria, l'azione meccanica del collagene**
- Sono caratterizzate da un **particolare tropismo per Distretti anatomici specifici** ai quali potrà essere veicolato il collagene con **maggiore efficacia e specificità** <sup>(3)</sup>

I dispositivi medici Guna a base di collagene sono considerati come **bio-scaffold di matrice extra-cellulare** in grado di **sostenere i meccanismi di riparazione e rigenerazione dei tessuti** la cui componente connettivale è degradata a causa dei fenomeni di usura, invecchiamento o in seguito a lesioni, frequentemente alla base della sintomatologia dolorosa a carico dell'Apparato muscolo-scheletrico. <sup>(6)</sup>



**I Guna Collagen Medical Devices sono dispositivi medici a base di collagene iniettabile di Classe III, in accordo alla normativa Europea vigente.**

1. Milani L. La Med Biol 2010; 3: 3-15

2. Martin Martin LS. et al. BMC Musculoskelet Disord 2016; 17: 94

3. Bernardini G. La Med Biol 2018; 2: 15-23

4. Silvipriya KS. et al. Journal of Applied Pharmaceutical Science 2015; 5 (03): 123-127

5. Guna Collagen Medical Devices. IFU

6. Randelli PS. GIOT 2010; 36: 211-222

# BENEFICI DEI GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

È nel contesto della **Functional Tissue Engineering** che si collocano i **trattamenti iniettivi intra- ed extra-articolari a base di collagene di origine suina** dei **GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES**

- **Migliorano l'assetto istologico** delle strutture anatomiche in cui è presente il collagene. <sup>(1)</sup>
- **Forniscono un supporto meccanico** con evidente **effetto positivo** sulla **stabilizzazione della ipermobilità articolare**, sul **movimento**, sul **dolore** e sulla **qualità della vita**. <sup>(1)</sup>
- Possiedono **attività ristrutturante**. <sup>(1)</sup>
- Contribuiscono al **contenimento del deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti** e a **controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause** tra cui invecchiamento, vizi posturali, malattie croniche concomitanti, traumi e lesioni, agenti inquinanti. <sup>(1)</sup>
- **Sicurezza e tollerabilità: l'elevata biocompatibilità e la biodegradabilità** intrinseca delle collagenasi endogene rendono il **collagene esogeno ideale per l'uso in applicazioni biomediche**. <sup>(2,3)</sup>

# QUALITÀ E SICUREZZA DEI GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
EMD

DISTRETTI  
CORPOREI  
EMD



- Grazie ad un processo di estrazione e di sterilizzazione messo a punto ed effettuato presso lo stabilimento produttivo di Guna S.p.a., si ottiene un **prodotto puro e con caratteristiche chimico-fisiche standardizzate**.
  - **L'infiltrazione dei Guna Collagen Medical Devices si è dimostrata pressoché priva di rischi e ben tollerata.** Agisce nel rispetto della fisiologia, **non inducendo micro-flogosi e conseguente reazione fibrotica**, come nella proloterapia.

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES: UN'OFFERTA TERAPEUTICA CUSTOMIZZATA

BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

GUNA fornisce un'offerta terapeutica customizzata in base al **sito anatomico da trattare**

9 specifici  
**COLLAGEN MEDICAL DEVICES**  
ARTICOLARI

MD-SHOULDER



MD-HIP



MD-KNEE



MD-SMALL JOINTS



MD-LUMBAR



MD-ISCHIAL



MD-NECK



MD-POLY



MD-THORACIC



4 specifici  
**COLLAGEN MEDICAL DEVICES**  
NON-ARTICOLARI

MD-TISSUE



MD-MUSCLE



MD-NEURAL



MD-MATRIX



# FONDAMENTI DI TECNICA INFILTRATIVA DEI GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
EMD

DISTRETTI  
CORPOREI  
EMD

## REGOLE GENERALI

- Condivisione del **consenso informato** con la/il paziente
- **Sostituzione dell'ago** utilizzato per l'aspirazione del prodotto dal flaconcino con l'ago scelto per la specifica infiltrazione
- **Identificazione dei punti di *repere*** ed eventuale marcatura con penna dermatografica
- Accurata **disinfezione della cute** con *iodopovidone* o *clorexidina*. Partendo dal punto di ingresso che verrà utilizzato, eseguire la disinfezione con movimenti eccentrici allargando l'area da disinfettare
- **Utilizzo di guanti sterili** in caso di infiltrazioni intrarticolari
- Applicazione di **cerotto medicato in sede di infiltrazione**
- L'infiltrazione **potrebbe causare sintomi come bruciore/dolore nelle sedi di infiltrazione**, che generalmente **si risolvono entro 5-10 minuti** dal termine del trattamento

## SIRINGHE

• 2.5 cc • 5 cc • 10 cc

## AGHI

• 26G x 13 mm • 22G x 32 mm • Ago da spinale 20G x 90 mm

## PROTOCOLLI

- A seconda del quadro patologico, **differenti *Guna Collagen Medical Devices* possono essere miscelati nella stessa siringa**
- Secondo l'esperienza di molti medici utilizzatori, un ciclo di **4-5 infiltrazioni a cadenza settimanale** è sufficiente **per ottenere un significativo miglioramento della sintomatologia**
- **Nei quadri acuti** le infiltrazioni possono essere effettuate con cadenza ravvicinata (**2 volte alla settimana**)

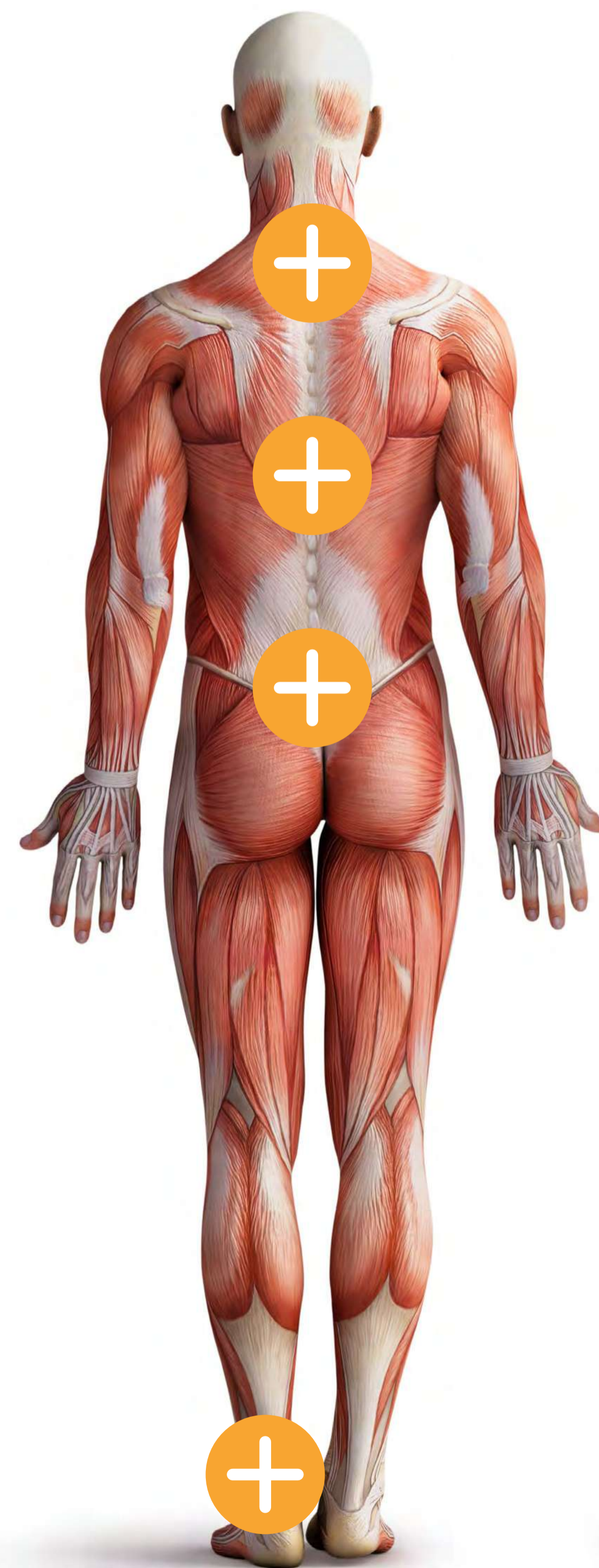
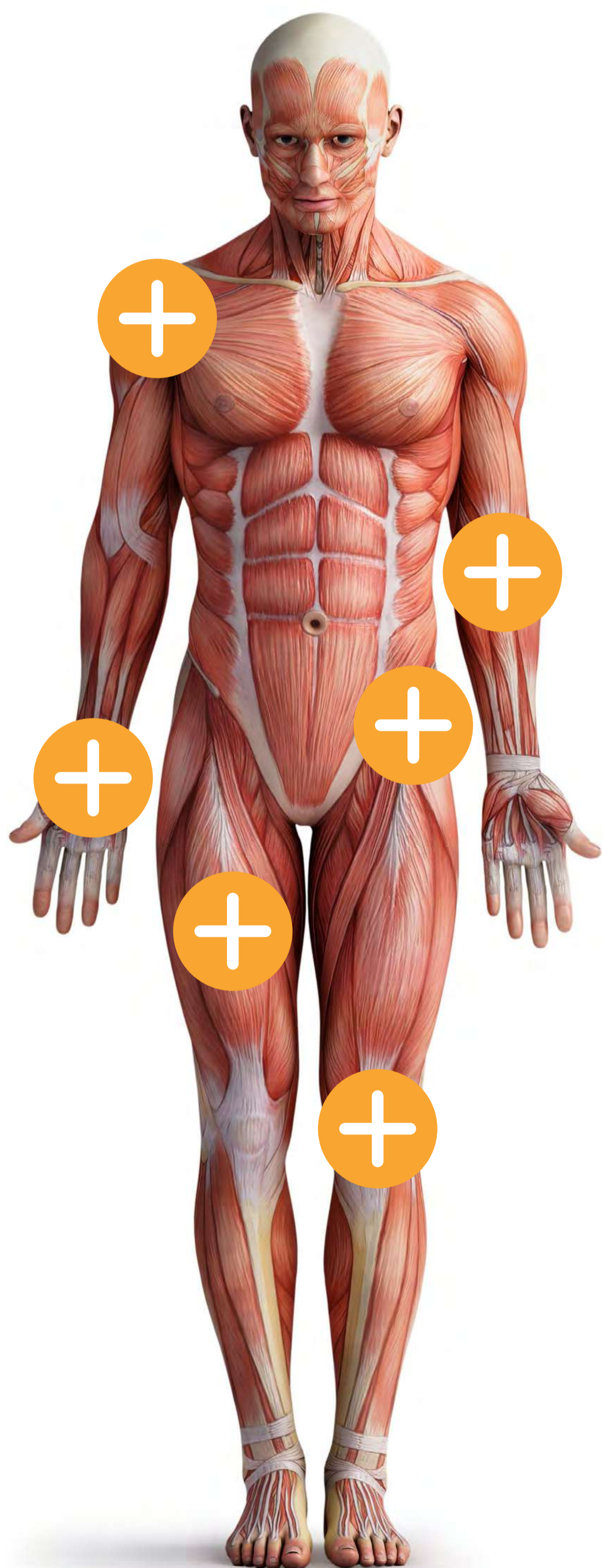
# PRINCIPALI INDICAZIONI DEI GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD



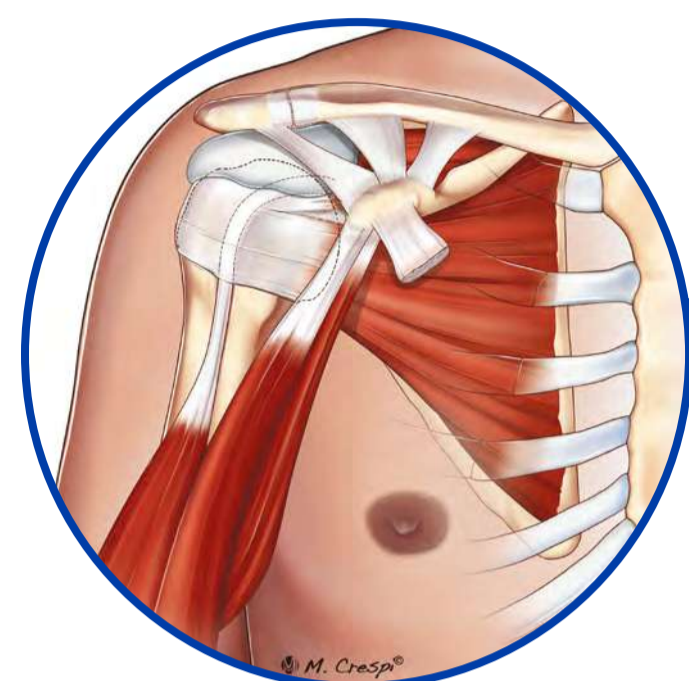
# PRINCIPALI INDICAZIONI DEI GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD



## SPALLA

### PATOLOGIE

### GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

#### *Patologie osteo-articolari*

Artrosi gleno-omeroale

MD-SHOULDER +

Artrosi acromion-claveare

MD-SHOULDER +

Artrosi sterno-claveare

MD-SHOULDER +

#### *Patologie dei tessuti molli*

Tendinopatia della cuffia dei rotatori

MD-TISSUE +

Tendinopatia del capo lungo del bicipite brachiale

MD-TISSUE +

Capsulite

MD-TISSUE + (associare MD-NEURAL + in caso di dolore persistente)

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES:

## Efficacia nella sindrome da conflitto della cuffia dei rotatori

BACKGROUND

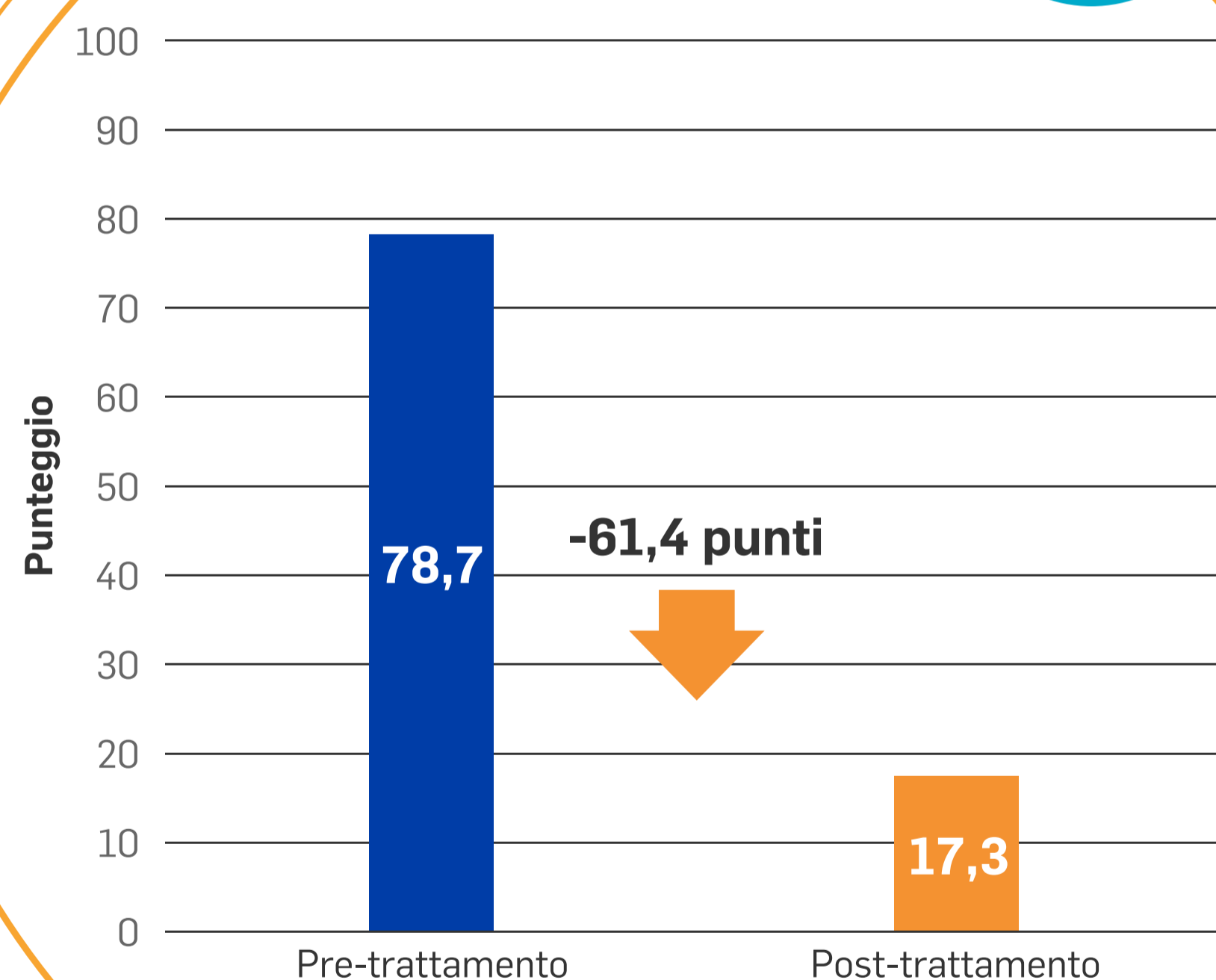
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

### Riduzione della disabilità dopo il trattamento iniettivo con MD-SHOULDER

#### Questionario DASH pre- e post-trattamento



- La quasi totalità dei pazienti, dopo le prime 3-4 somministrazioni, si sono espressi con stupore riguardo alla propria **sensazione di maggiore libertà articolare.**
- L'**efficacia sul dolore** è stata **piuttosto rapida.**
- Tutti i pazienti hanno **ridotto** in modo importante il **consumo di farmaci convenzionali.**
- **Nessuno** ha riportato **alcun effetto collaterale** dopo la somministrazione.

*Studio su 124 pazienti con patologie strettamente localizzate alla spalla (sindrome da conflitto della cuffia dei rotatori, con possibili lesioni tendinee). Ai pazienti sono state somministrate infiltrazioni intrarticolari di MD-SHOULDER a cadenza bisettimanale per 5 settimane consecutive. Il questionario dedicato è stato somministrato alla prima visita ed alla fine del trattamento.*

DASH = Disability for Arm, Shoulder and Hand



Scarica  
lo studio

Elaborazione grafica da testo.



# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES:

## Efficacia nella tendinite calcifica del sovraspinato

BACKGROUND

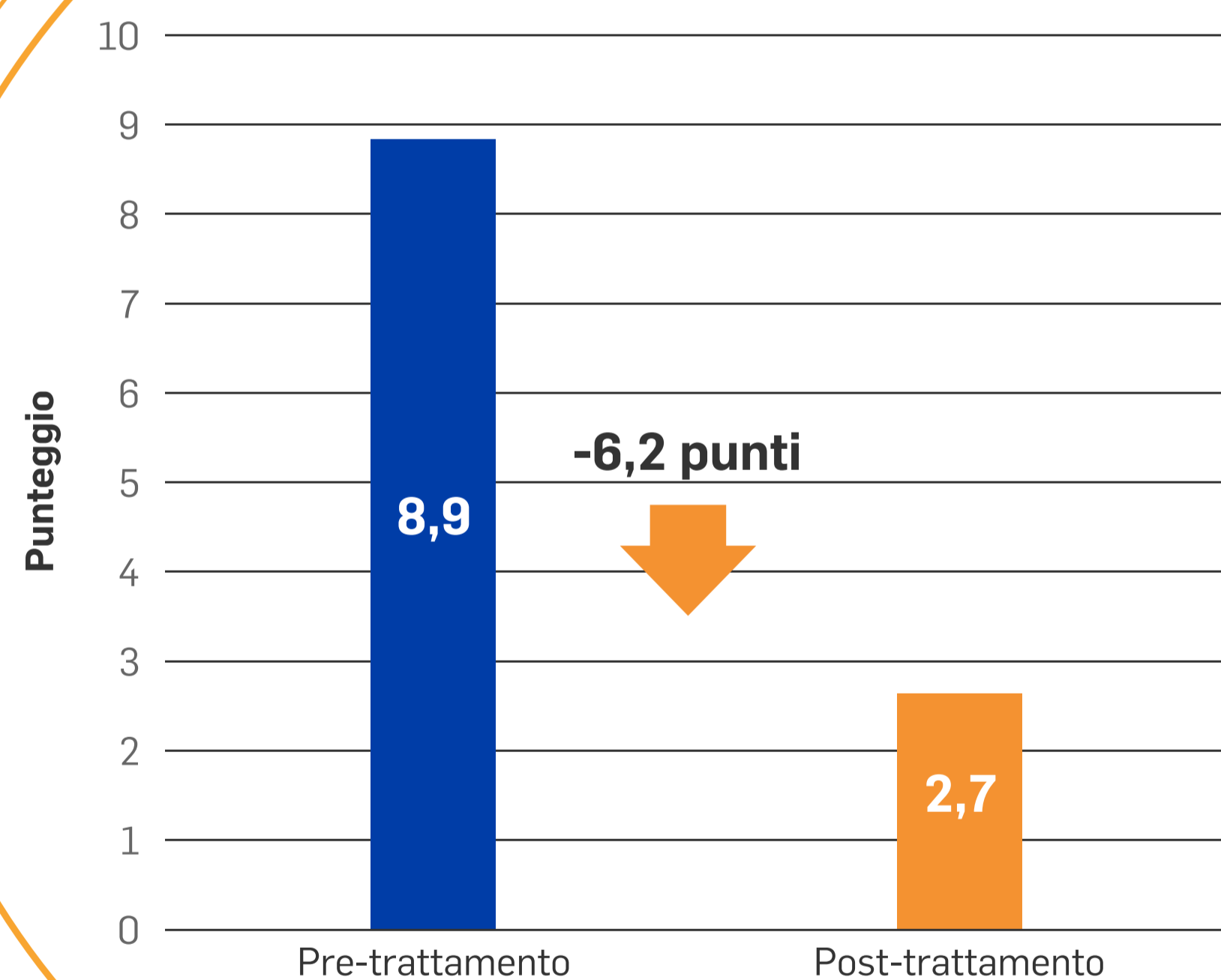
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

### Riduzione del dolore dopo il trattamento con MD-SHOULDER

#### Scala VAS pre- e post-trattamento



Studio su 10 pazienti con tendinite calcifica del sovraspinato. Ai pazienti sono state somministrate infiltrazioni di MD-SHOULDER a cadenza settimanale per 4 settimane consecutive sotto guida ecografica. Le valutazioni sono state condotte prima del trattamento e 2 settimane dopo l'ultima infiltrazione.

VAS = Visual Analogue Scale

Elaborazione grafica da Tab.1.



Scarica  
lo studio

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES:

Efficacia nella tendinite calcifica del sovraspinato

BACKGROUND

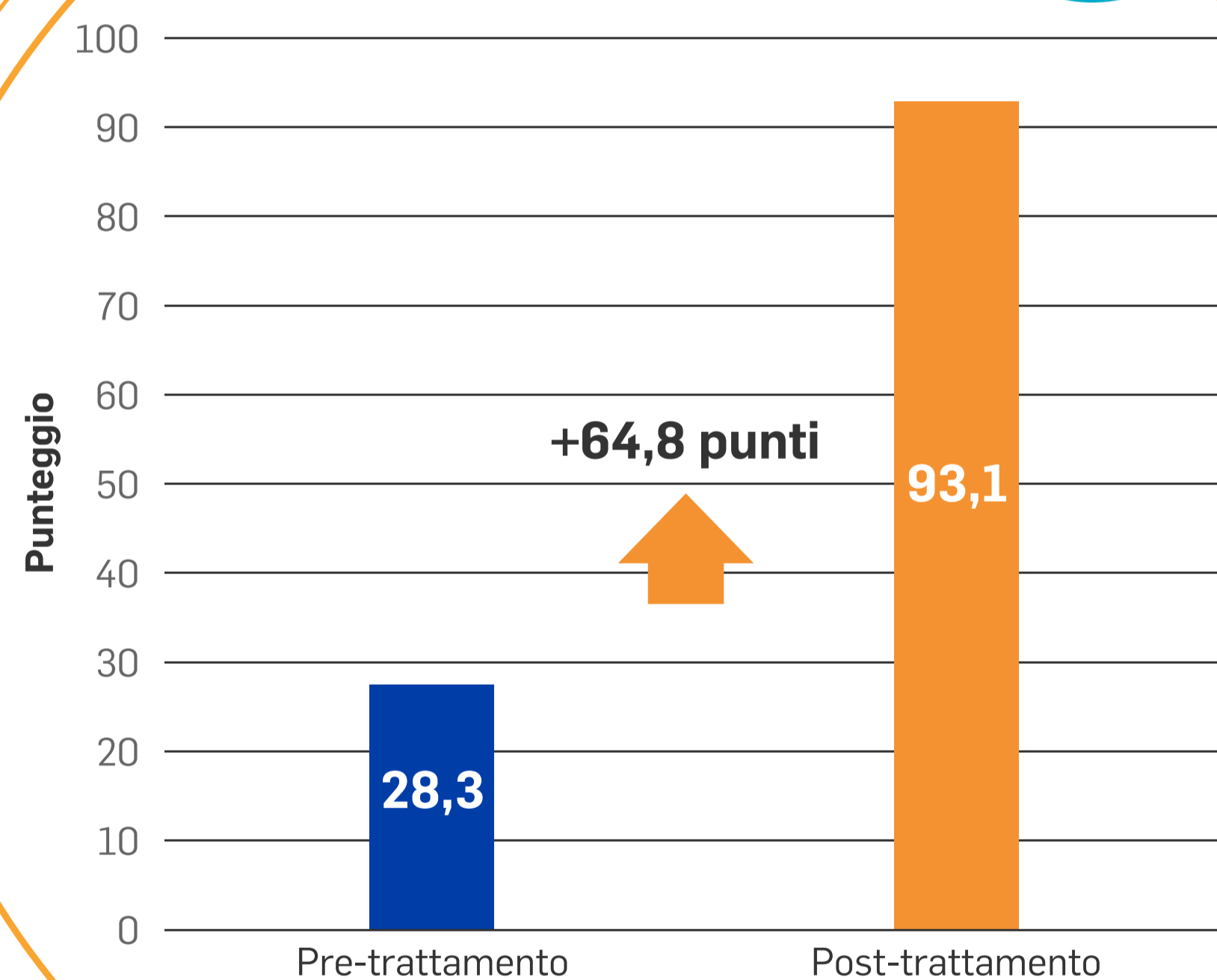
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

Miglioramento della funzionalità articolare dopo il trattamento con **MD-SHOULDER**

## Scala Constant pre- e post-trattamento



**In termini di risultati macroscopici**, dopo il trattamento con MD-SHOULDER si sono osservate **riduzione e scomparsa delle calcificazioni**.

*Studio su 10 pazienti con tendinite calcifica del sovraspinato. Ai pazienti sono state somministrate infiltrazioni di MD-SHOULDER a cadenza settimanale per 4 settimane consecutive sotto guida ecografica. Le valutazioni sono state condotte prima del trattamento e 2 settimane dopo l'ultima infiltrazione.*

*Elaborazione grafica da Tab.2.*



Scarica  
lo studio

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES:

Efficacia nelle lesioni con ispessimento parziale del sovraspinato

BACKGROUND

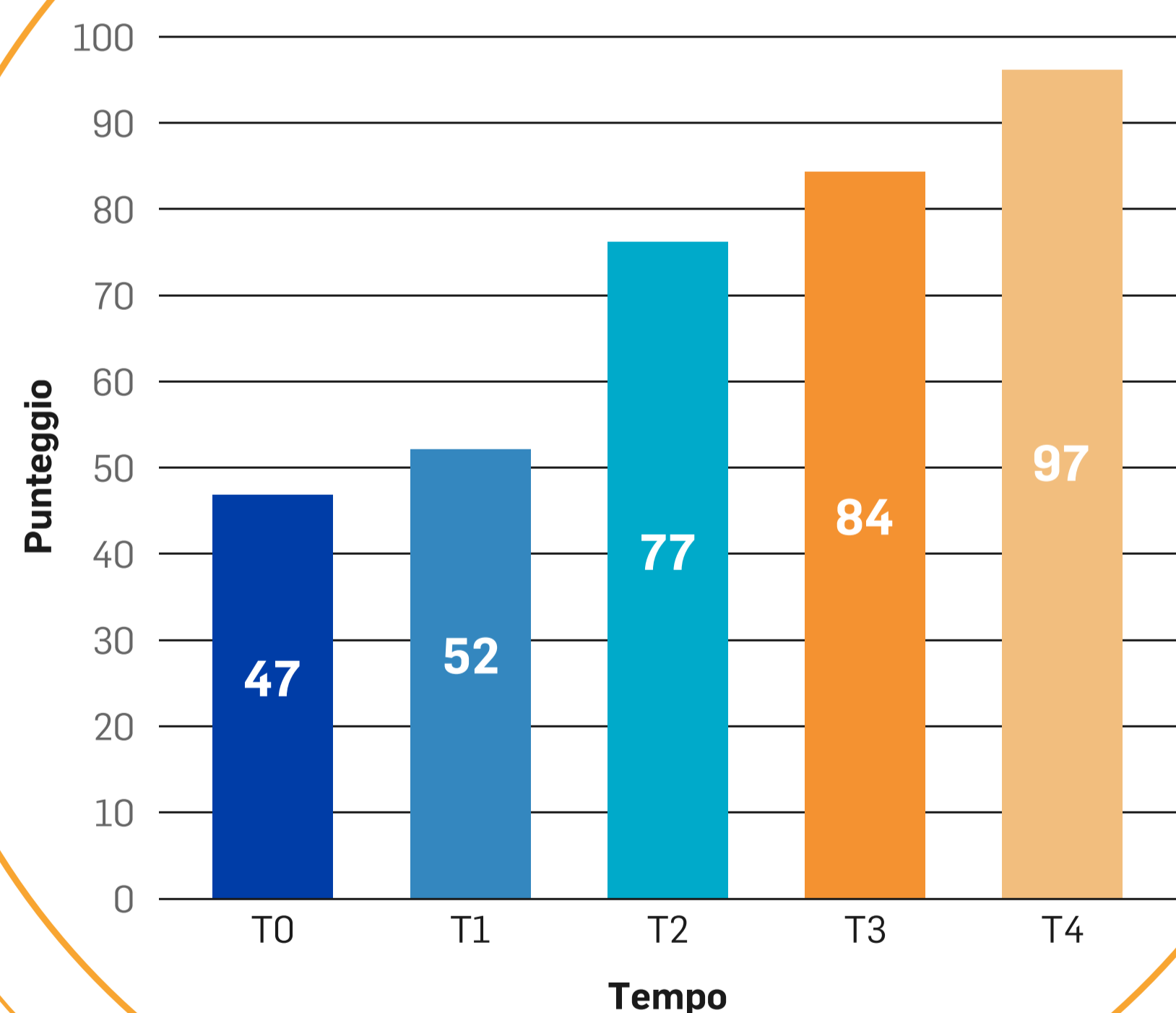
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
EMD

DISTRETTI  
CORPOREI  
EMD

**Miglioramento del dolore e della limitazione funzionale** dopo il trattamento infiltrativo con collagene di tipo I di derivazione suina

Scala Constant-Murley nel corso del trattamento



Il paziente è stato **totalmente compliant** alla terapia e non è stato rilevato **alcun evento avverso**.

*Studio su 1 paziente con ispessimento parziale del sovraspinato. Il paziente è stato trattato con 4 iniezioni intratendinee di collagene di tipo I di origine suina sotto guida ecografica a intervalli settimanali in associazione alla terapia fisica. Le valutazioni sono state condotte prima dell'arruolamento (T0), prima della terza infiltrazione (T1), 1 mese (T2), 3 mesi (T3) e 18 mesi (T4) dopo l'ultima infiltrazione.*

*Elaborazione grafica di Fig.1 e Tab.1.*



Scarica  
lo studio

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES:

Efficacia nelle lesioni con ispessimento parziale del sovraspinato

BACKGROUND

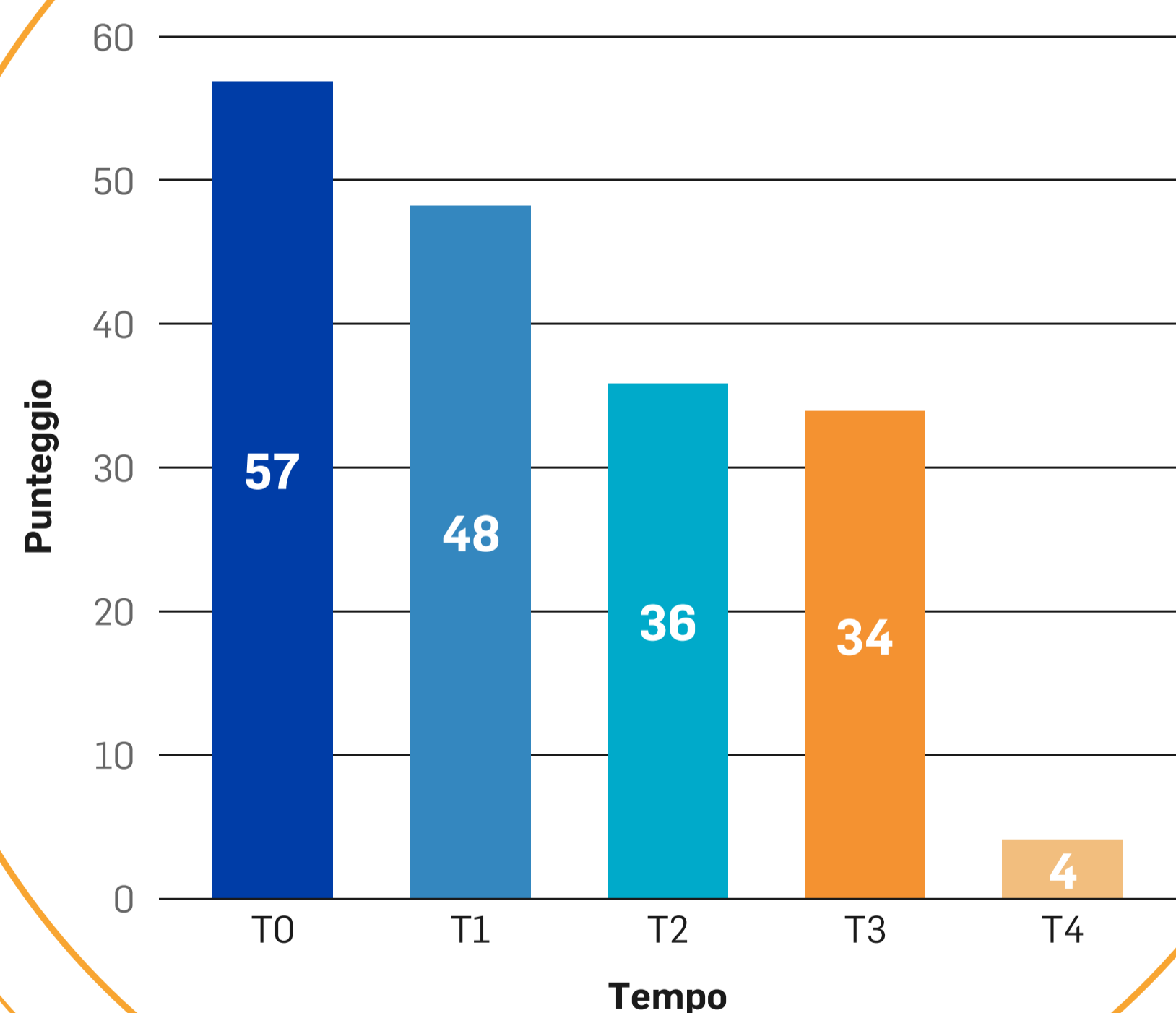
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
EMD

DISTRETTI  
CORPOREI  
EMD

Riduzione della **disabilità** dopo il trattamento iniettivo **con collagene** di tipo I di derivazione suina

## Questionario DASH nel corso del trattamento



L'**esame ecografico** ha evidenziato una **guarigione graduale della lesione** e una **rigenerazione della struttura tendinea**.

Studio su 1 paziente con ispessimento parziale del sovraspinato. Il paziente è stato trattato con 4 iniezioni intratendinee di collagene di tipo I di origine suina sotto guida ecografica a intervalli settimanali in associazione alla terapia fisica. Le valutazioni sono state condotte prima dell'arruolamento (T0), prima della terza infiltrazione (T1), 1 mese (T2), 3 mesi (T3) e 18 mesi (T4) dopo l'ultima infiltrazione.

DASH = Disability for Arm, Shoulder and Hand

Elaborazione grafica di Fig.1 e Tab.1.



Scarica  
lo studio

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES:

## Efficacia nel dolore osteoarticolare della spalla

BACKGROUND

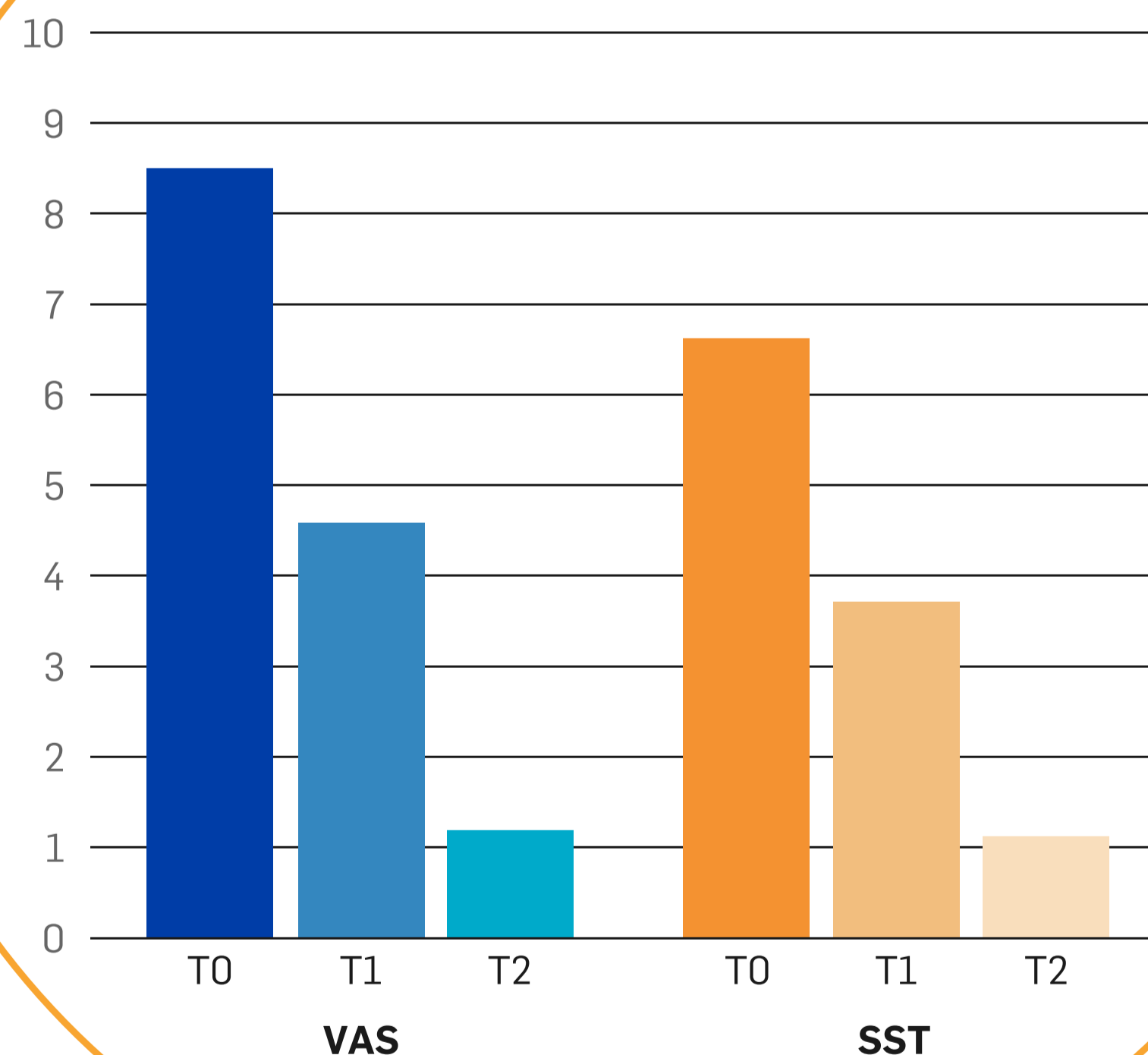
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

**Miglioramento del dolore e della funzionalità articolare** fin dal primo mese di trattamento con **MD-SHOULDER + CHELT**

**Scala VAS e punteggio SST al basale e dopo 1 mese e 4 mesi dall'inizio del trattamento**



**L'associazione delle due metodiche riduce mediamente il dolore del 50% entro il primo mese di trattamento, mantenendo ed implementando tale risultato senza ricadute anche dopo 4 mesi.**

*Studio osservazionale su 20 pazienti con dolore osteoarticolare della spalla. I pazienti sono stati trattati con MD-SHOULDER e dopo ogni somministrazione hanno ricevuto un'applicazione di CHELT. Il ciclo completo di terapia era costituito da 6-10 sedute mono- o bisettimanali distribuite in 4-6 settimane. Le valutazioni di efficacia sono state effettuate a T0 (momento della valutazione iniziale), a T1 (dopo 1 mese) e a T2 (dopo 4 mesi dall'inizio del trattamento).*

VAS = Visual Analogue Scale  
SST = Simple Shoulder Test  
CHELT = Laser ad Alta Energia e Crioterapia

Elaborazione grafica di Tab.3.



Scarica  
lo studio

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES:

## Efficacia nel dolore della spalla in pazienti emiplegici post *stroke*

BACKGROUND

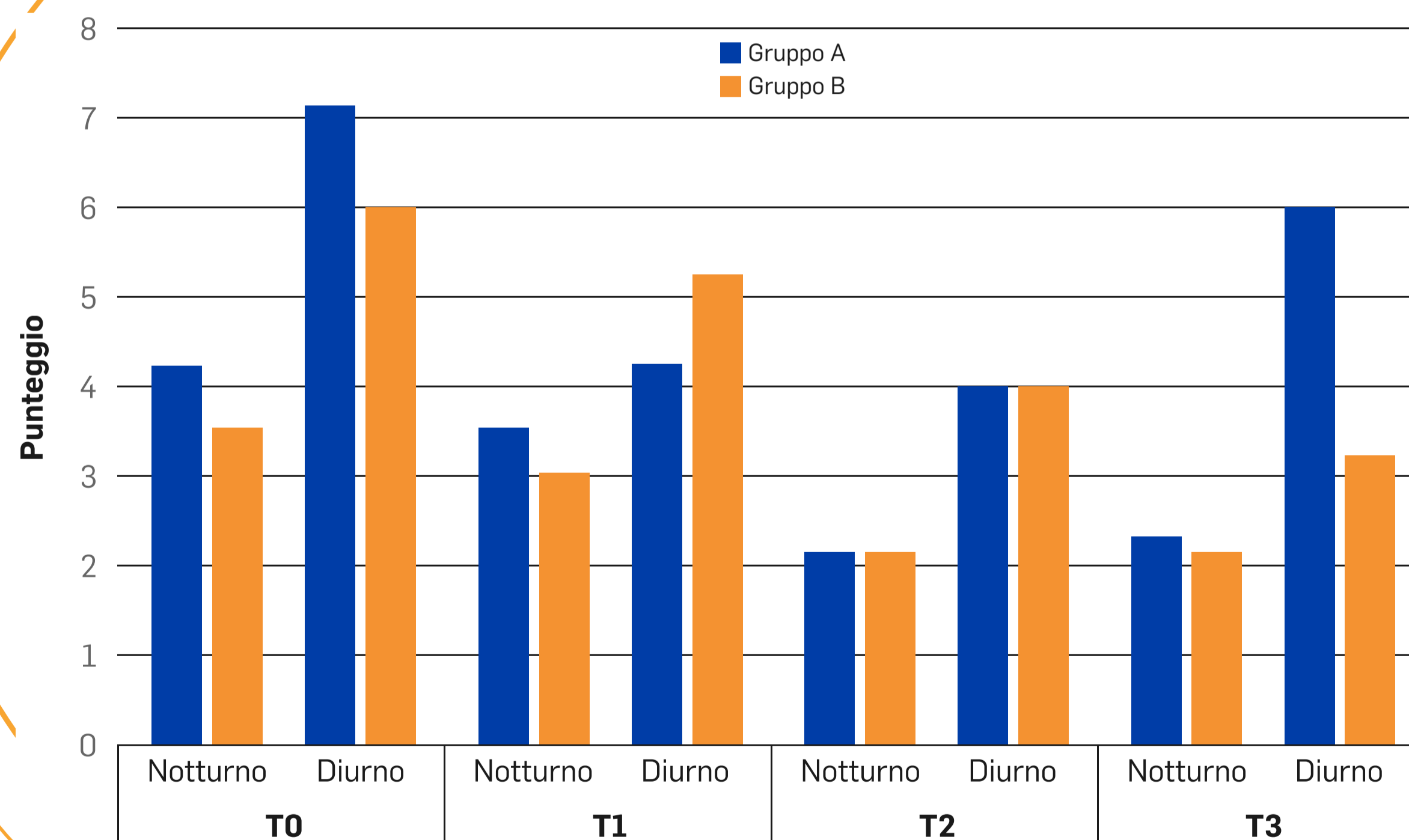
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

### Riduzione del dolore sia diurno, sia notturno con il trattamento con **MD-SHOULDER**

Scala WBS a 1, 6 e 10 mesi



Studio su 40 pazienti di età compresa tra 55 e 75 anni con ictus ischemico recente; diagnosi clinica e strumentale di spalla dolorosa del lato emiplegico per capsulite adesiva, da meno di 3 mesi dall'evento ischemico cerebrale; WBS (Wong-Baker Scale) > 5, senza assunzione di FANS, cortisonici e oppiacei. I pazienti sono stati suddivisi in modo random in 2 gruppi di trattamento (Gruppo A e Gruppo B) stratificati per età, genere ed intensità del dolore. Il Gruppo A veniva trattato con infiltrazione intrarticolare di Triamcinolone 40 mg 1 fiala e Ropivacaina 2% 3 ml (per un volume totale di 4 ml) a cadenza settimanale per le prime 2 settimane; il terzo trattamento veniva effettuato dopo 15 giorni dall'ultimo eseguito. Il Gruppo B veniva trattato con infiltrazione di MD-SHOULDER 3 fiale (per un volume totale di 6 ml) intrarticolare (4 ml) e pericapsulare (i restanti 2 ml). Gli outcome sono stati valutati a 1, 6 e 10 mesi.

WBS = Wong-Baker Scale

Elaborazione grafica di Fig.4.



Scarica  
lo studio

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES:

## Efficacia nel dolore della spalla in pazienti emiplegici post *stroke*

BACKGROUND

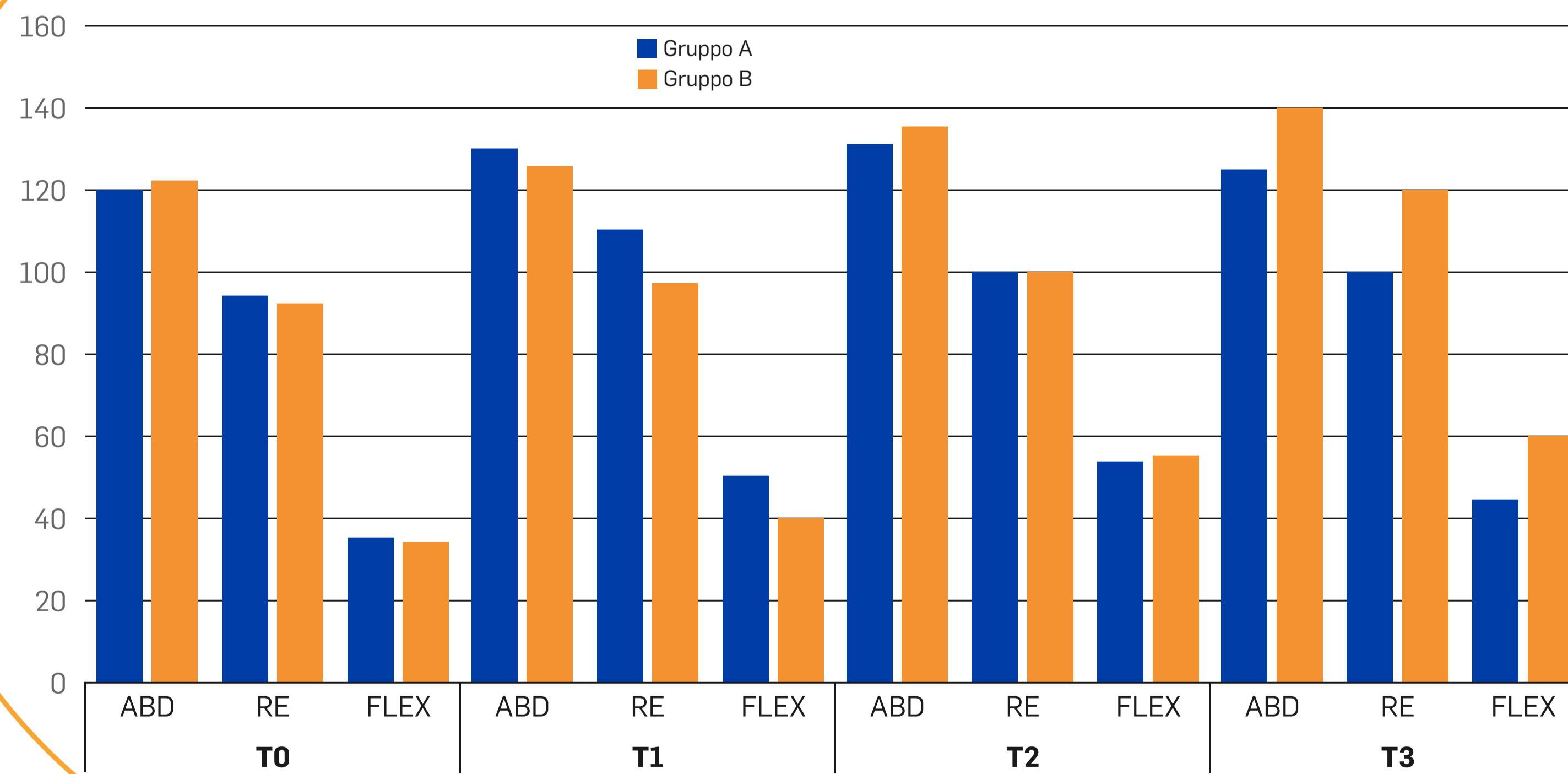
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

### Miglioramento della libertà articolare passiva con il trattamento con MD-SHOULDER

ROM passivo (PROM) della spalla dell'arto paretico a 1, 6 e 10 mesi



ABD - Abduzione  
RE - Rotazione esterna  
FLEX - Flessione anteriore



Scarica  
lo studio

Studio su 40 pazienti di età compresa tra 55 e 75 anni con ictus ischemico recente; diagnosi clinica e strumentale di spalla dolorosa del lato emiplegico per capsulite adesiva, da meno di 3 mesi dall'evento ischemico cerebrale; WBS (Wong-Baker Scale) > 5, senza assunzione di FANS, cortisonici e oppiacei. I pazienti sono stati suddivisi in modo random in 2 gruppi di trattamento (Gruppo A e Gruppo B) stratificati per età, genere ed intensità del dolore. Il Gruppo A veniva trattato con infiltrazione intrarticolare di Triamcinolone 40 mg 1 fiala e Ropivacaina 2% 3 ml (per un volume totale di 4 ml) a cadenza settimanale per le prime 2 settimane; il terzo trattamento veniva effettuato dopo 15 giorni dall'ultimo eseguito. Il Gruppo B veniva trattato con infiltrazione di MD-SHOULDER 3 fiale (per un volume totale di 6 ml) intrarticolare (4 ml) e pericapsulare (i restanti 2 ml). Gli outcome sono stati valutati a 1, 6 e 10 mesi.

PROM = Passive Range Of Motion

Elaborazione grafica di Fig.2.

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES:

## Efficacia nel dolore della spalla in pazienti emiplegici post *stroke*

BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

È stato possibile ottenere un **effetto biologico di ricondizionamento organico delle strutture anatomiche compromesse**, unitamente ad un **effetto di distensione idraulica** legata al volume di prodotto infiltrato, permettendo di ottenere un **risultato positivo sulla stabilizzazione dell'articolazione scapolo-omerale e sulla sua articularità, non solo in fase precoce, ma soprattutto nelle settimane successive al trattamento, con un continuo miglioramento degli *outcome* registrati nei *follow-up*.** <sup>(1)</sup>

Il **trattamento** infiltrativo con MD-SHOULDER non ha fatto registrare alcuna reazione avversa, risultando **assolutamente sicuro.** <sup>(1)</sup>

Il trattamento infiltrativo con MD-SHOULDER, inoltre, sembra **meglio controllare la progressione della patologia di spalla, riducendo la frequenza delle riacutizzazioni nel tempo.** <sup>(1)</sup>



Scarica  
lo studio



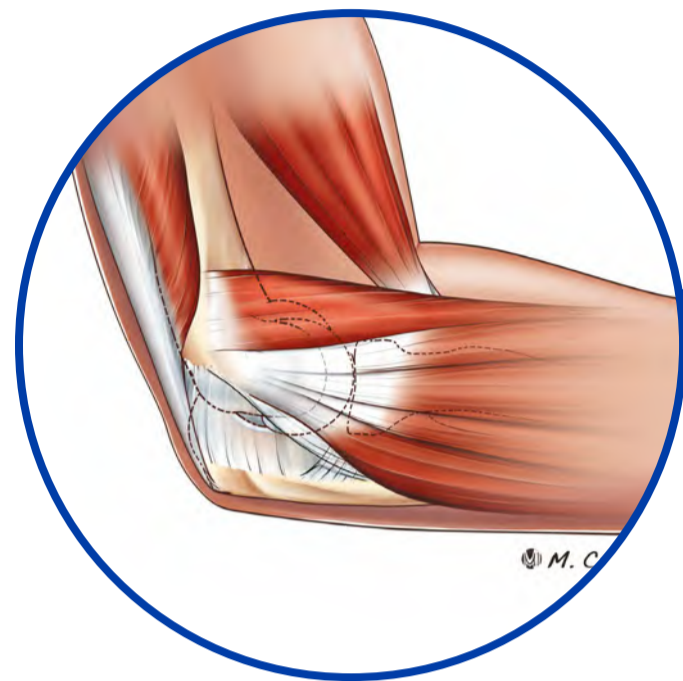
# PRINCIPALI INDICAZIONI DEI GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD



**GOMITO**

## **PATOLOGIE**

## **GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES**

### *Patologie dei tessuti molli*

Epicondilite

MD-TISSUE +

Epitrocleite

MD-TISSUE +

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES:

## Efficacia nella epicondilitite

BACKGROUND

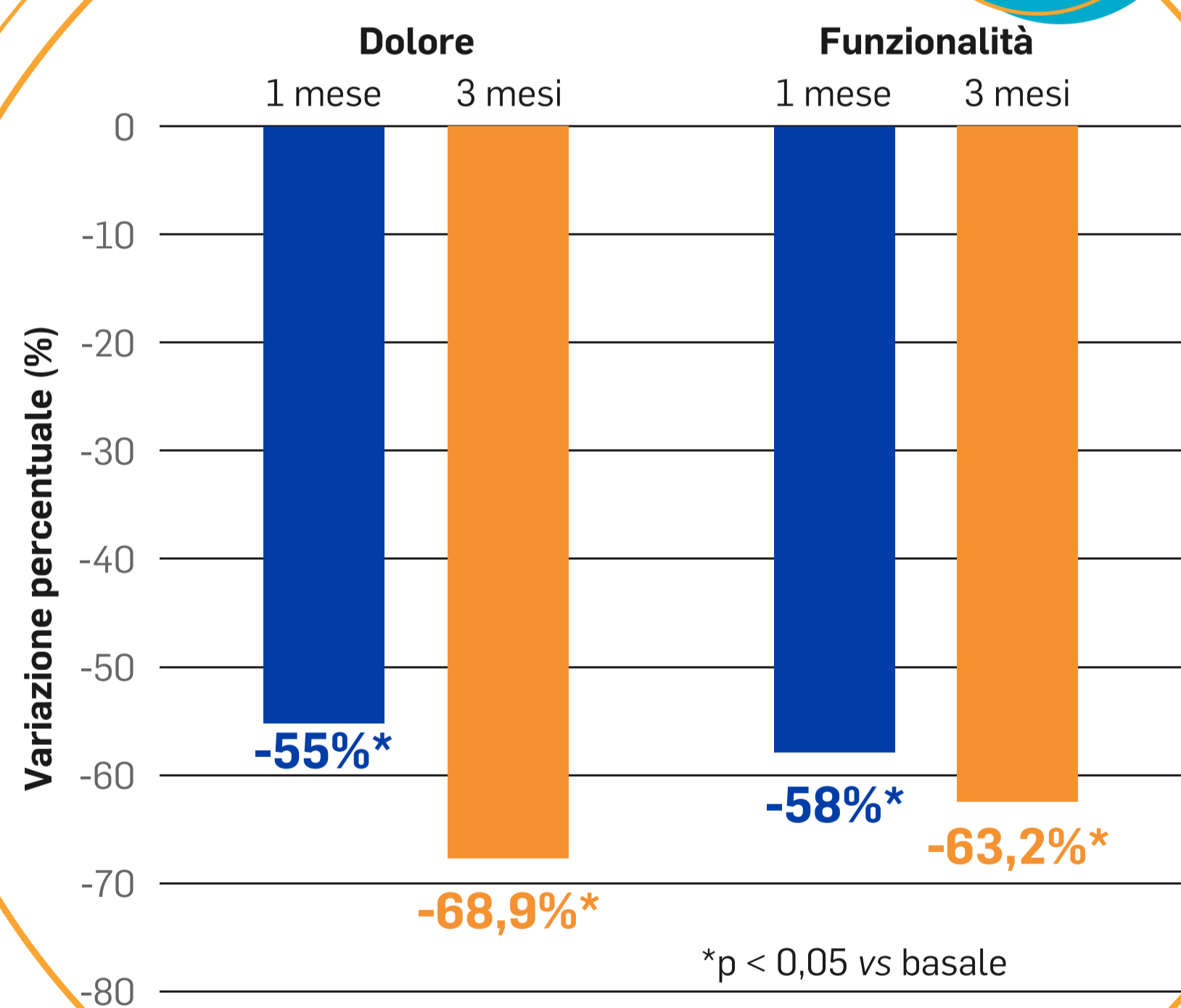
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
EMD

DISTRETTI  
CORPOREI  
EMD

**Miglioramento statisticamente significativo del dolore e della funzionalità dopo il trattamento iniettivo con collagene di tipo I di derivazione suina**

*Variazioni percentuali del punteggio PRTEE per i sotto-domini dolore e funzionalità*



- Gli **effetti benefici** si sono manifestati **in tempo breve** (1 mese) e si sono ulteriormente **palesati nei due mesi successivi** anche in **assenza di trattamento**.
- Il **trattamento con collagene** sembra essere **uno dei più rapidi ed efficaci** rispetto ad altre terapie iniettive rigenerative.

*Studio pilota, prospettico, osservazionale su 50 pazienti con epicondilitite da almeno 6 mesi, trattati con iniezioni di collagene tipo I di derivazione suina, una volta a settimana per 5 settimane consecutive. I pazienti sono stati valutati al basale, a 1 mese e a 3 mesi dopo l'ultima infiltrazione.*

*PRTEE = Patient-Rated Tennis Elbow Evaluation*

*Elaborazione grafica da testo.*



Scarica  
lo studio

# PRINCIPALI INDICAZIONI DEI GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD



## MANO/POLSO

### PATOLOGIE

### GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

#### *Patologie osteo-articolari*

Rizoartrosi (artrosi trapezio-metacarpale)

MD-SMALL JOINTS +

Artrosi metacarpo-falangee

MD-SMALL JOINTS +

Artrosi inter-falangee prossimali

MD-SMALL JOINTS +

#### *Patologie dei tessuti molli*

Tenosinovite di De Quervain

MD-TISSUE +

Dito a scatto  
(tenosinovite stenosante dei tendini flessori delle dita)

MD-TISSUE +

Tunnel carpale

MD-NEURAL + MD-TISSUE +

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES:

## Efficacia nella rizoartrosi

BACKGROUND

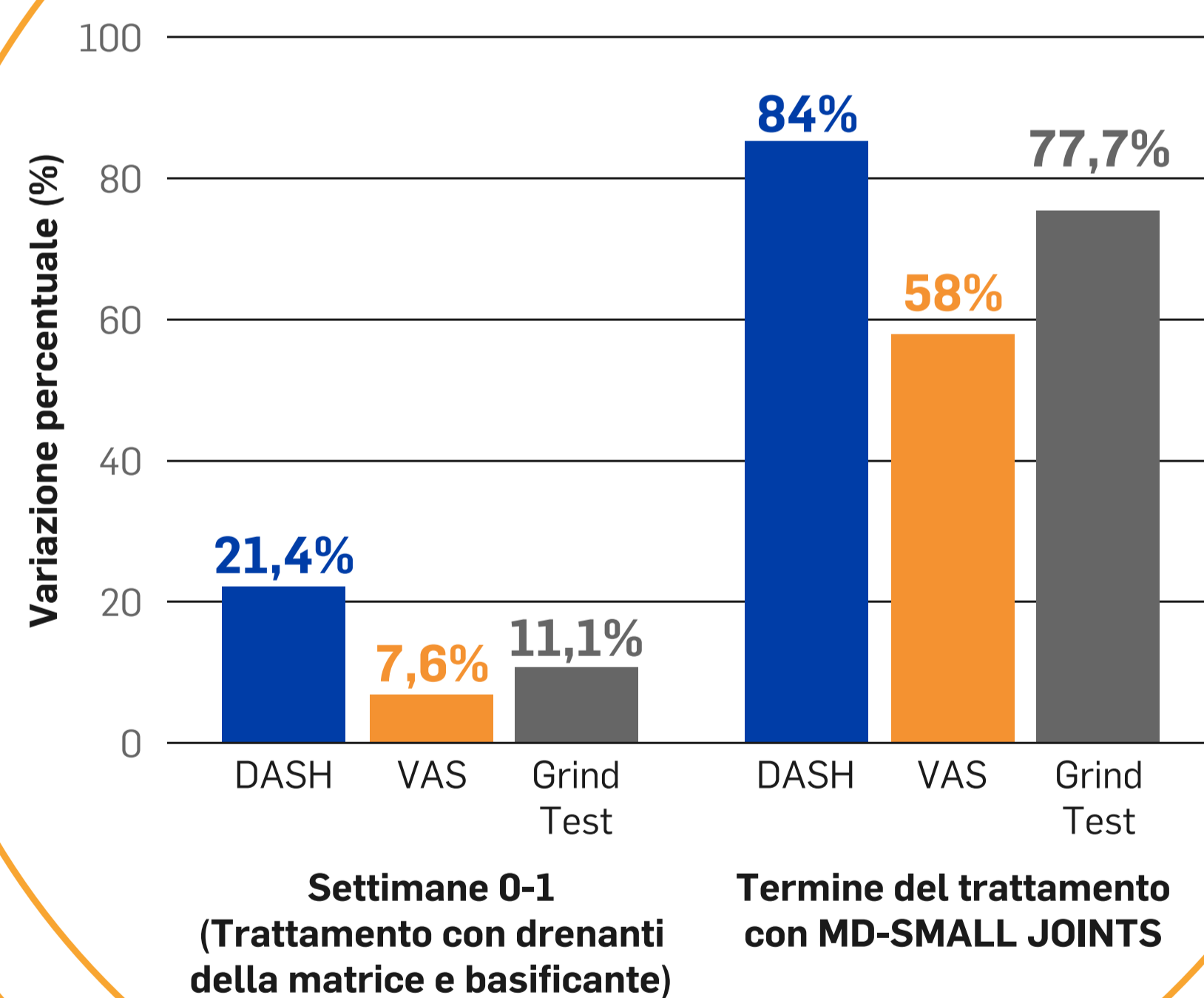
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

## Miglioramento del dolore, della funzionalità e della lassità capsulo-legamentosa con MD-SMALL JOINTS

Variazioni percentuali dei valori DASH, VAS e del Grind Test prima e dopo il trattamento



MD-SMALL JOINTS si è dimostrato **efficace nel ritardare l'eventuale intervento chirurgico** garantendo al paziente un **rapido miglioramento clinico** ed un'aspettativa di **rallentamento della patologia**; tutto questo in **assenza di effetti collaterali** e con **ottima tollerabilità**.

Studio su 22 pazienti con rizoartrosi. In un primo momento terapeutico i pazienti sono stati trattati solo con drenanti di matrice (Lymphomyosot® gtt e Galium-Heel® gtt) e il basificante Gunabasic la sera. Dopo una settimana di terapia domiciliare i pazienti hanno iniziato il trattamento ambulatoriale con MD-SMALL JOINTS. Le iniezioni venivano effettuate ogni settimana per 3 o 4 volte; la 4ª o la 5ª venivano effettuate dopo 2 settimane.

DASH = Disability for Arm, Shoulder and Hand  
VAS = Visual Analogue Scale

Elaborazione grafica da testo.



Scarica  
lo studio

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES: Efficacia nella rizoartrosi

BACKGROUND

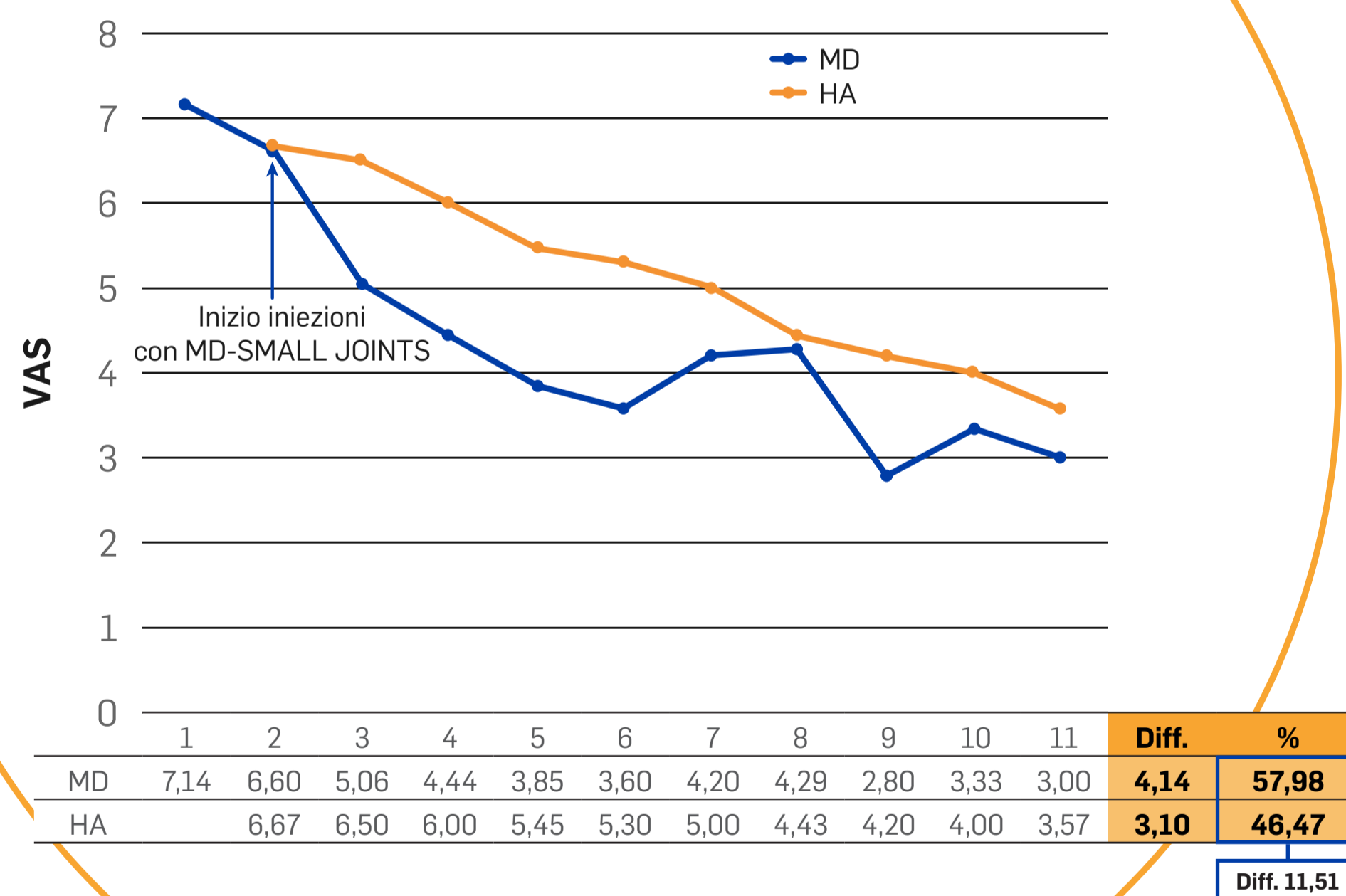
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

## Controllo del dolore superiore con MD-SMALL JOINTS vs acido ialuronico

Scala VAS a 11 settimane:  
MD-SMALL JOINTS vs acido ialuronico (HA)



Con MD-SMALL JOINTS, si è osservata una **precoce e netta diminuzione del dolore fin dalle prime settimane di trattamento**, rispetto all'acido ialuronico.

Confronto dei risultati ottenuti da due studi:

- uno studio su 22 pazienti con rizoartrosi trattati per una settimana solo con drenanti della matrice (Lymphomyosot® gtt e Galium-Heel® gtt) e il basificante Gunabasic la sera e successivamente con MD-SMALL JOINTS; le iniezioni di MD-SMALL JOINTS sono state effettuate ogni settimana per 3 o 4 volte, la 4<sup>a</sup> o la 5<sup>a</sup> sono state effettuate dopo 2 settimane;
- uno studio su 51 pazienti con rizoartrosi trattati con 3 iniezioni intrarticolari di acido ialuronico somministrate a distanza di 3 settimane l'una dall'altra.

VAS = Visual Analogue Scale

Elaborazione grafica di Fig.9.



Scarica  
lo studio

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES:

## Efficacia nella rizoartrosi

BACKGROUND

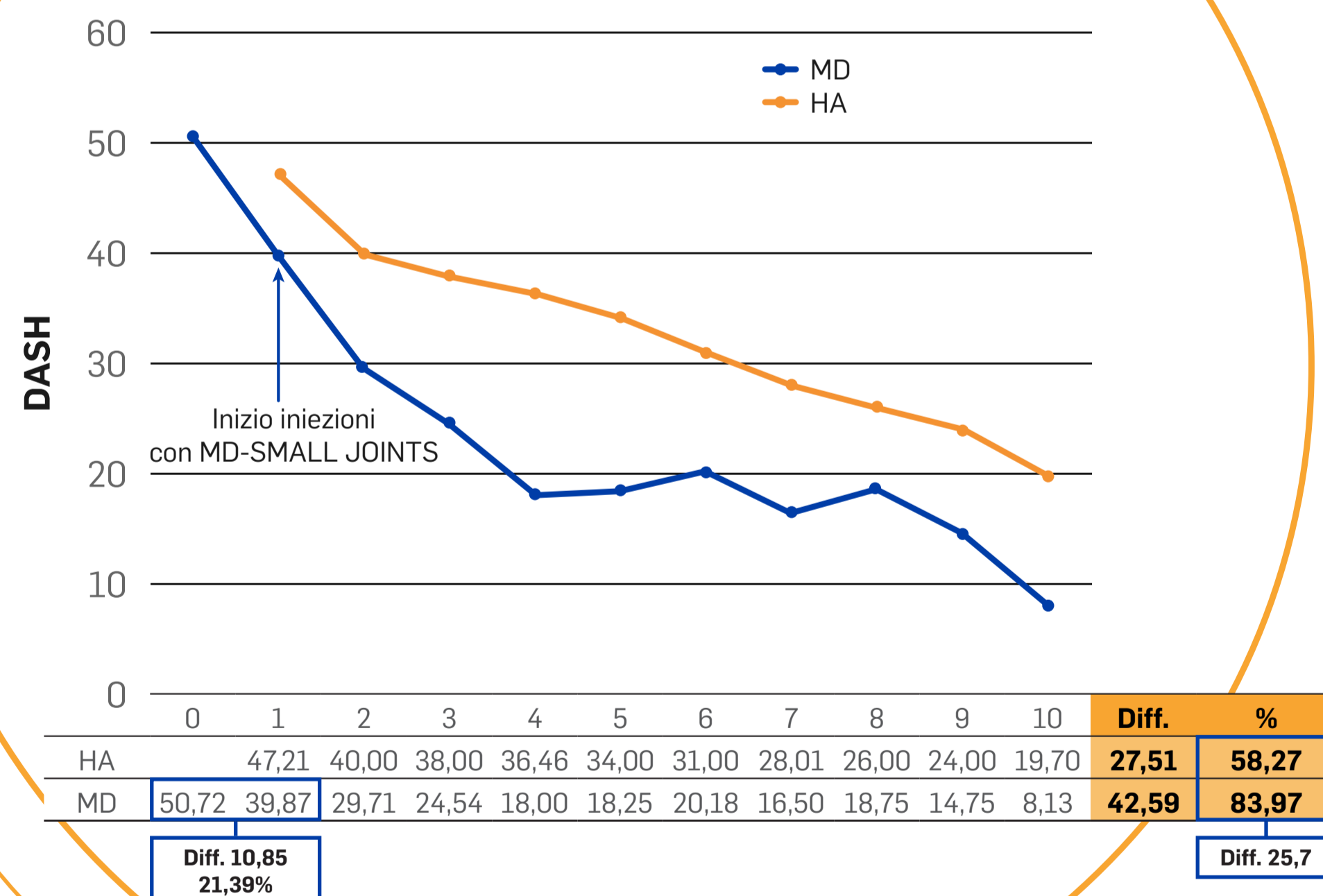
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

## Miglioramento della funzionalità della mano superiore con MD-SMALL JOINTS vs acido ialuronico

### Questionario DASH a 10 settimane: MD-SMALL JOINTS vs acido ialuronico (HA)



Con MD-SMALL JOINTS, l'attività lavorativa quotidiana, verificata con il questionario DASH, era mantenuta con una **dolorabilità nettamente inferiore.**

Confronto dei risultati ottenuti da due studi:

- uno studio su 22 pazienti con rizoartrosi trattati per una settimana solo con drenanti della matrice (Lymphomyosot® gtt e Galium-Heel® gtt) e il basificante Gunabasic la sera e successivamente con MD-SMALL JOINTS; le iniezioni di MD-SMALL JOINTS sono state effettuate ogni settimana per 3 o 4 volte, la 4ª o la 5ª sono state effettuate dopo 2 settimane;
- uno studio su 51 pazienti con rizoartrosi trattati con 3 iniezioni intrarticolari di acido ialuronico somministrate a distanza di 3 settimane l'una dall'altra.

DASH = Disability for Arm, Shoulder and Hand

Elaborazione grafica di Fig.10.



Scarica  
lo studio

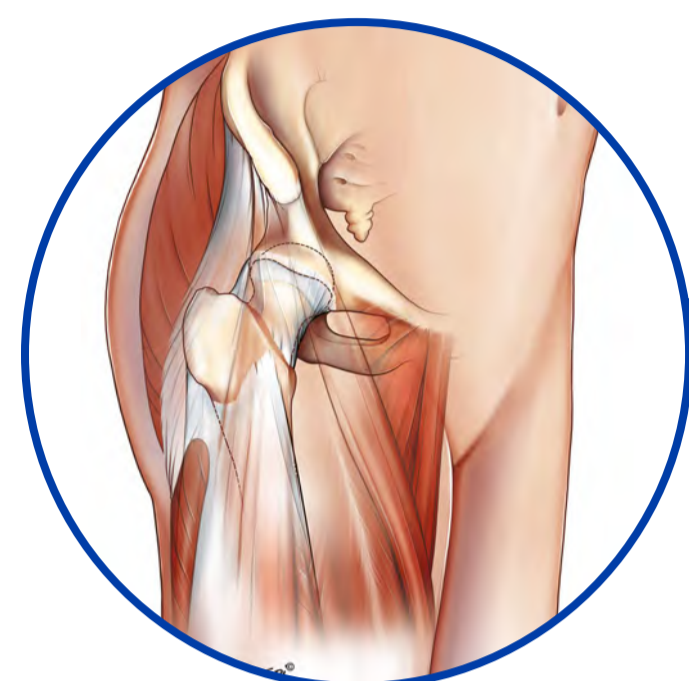
# PRINCIPALI INDICAZIONI DEI GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD



**ANCA**

## **PATOLOGIE**

## **GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES**

### ***Patologie osteo-articolari***

Coxartrosi

**MD-HIP +**

### ***Patologie dei tessuti molli***

Sindrome dolorosa del grande trocantere

**MD-TISSUE +**

Borsite trocanterica

**MD-TISSUE +**

Entesite degli adduttori

**MD-TISSUE +**

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES:

## Efficacia nell'osteoartrite dell'anca

BACKGROUND

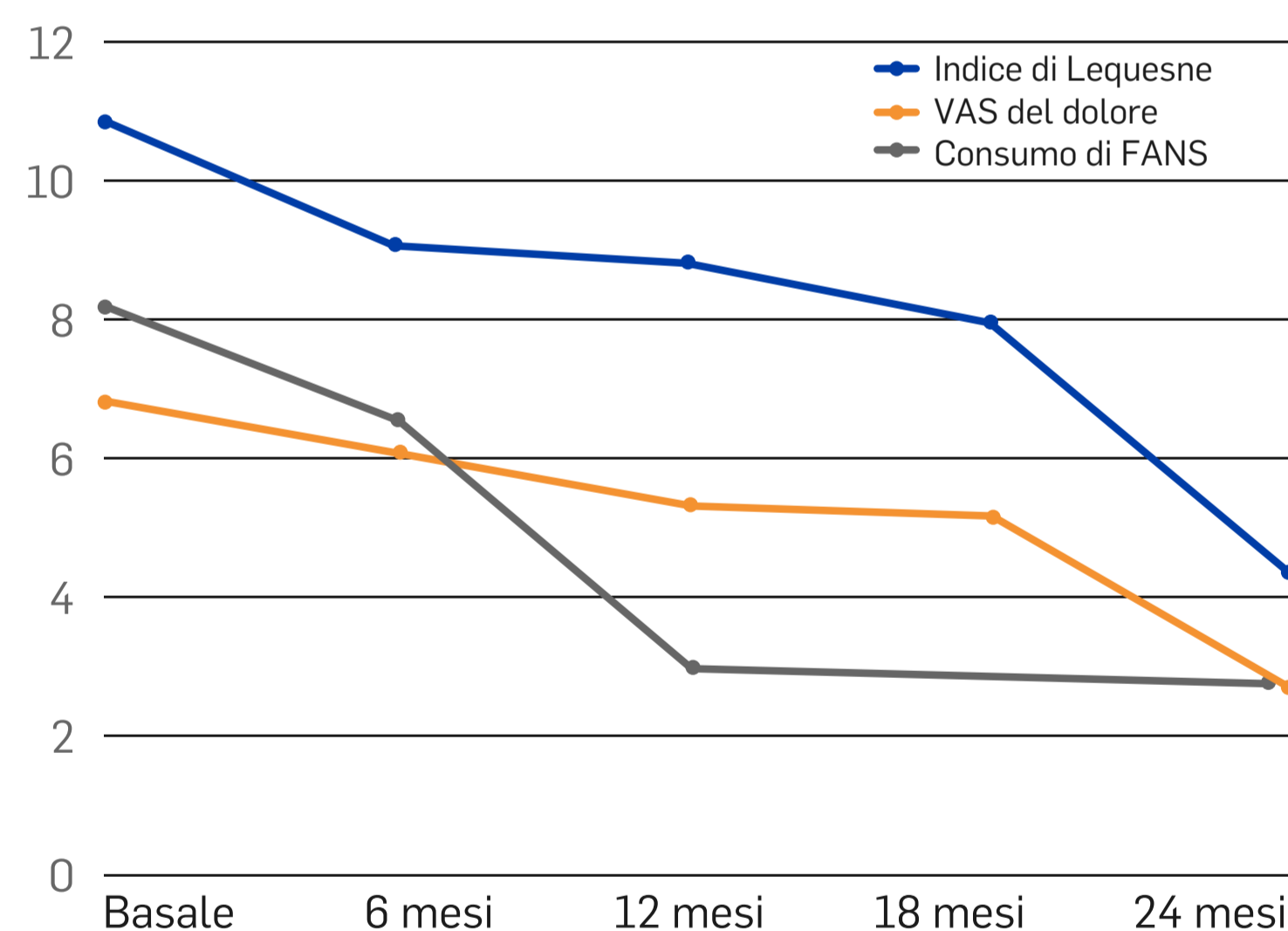
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

### Miglioramento del dolore e della funzionalità e riduzione del consumo di FANS dopo il trattamento con MD-HIP

Scala VAS, Indice di Lequesne e consumo di FANS (numero di giorni)



Gli **effetti benefici** ottenuti con MD-HIP si instaurano **già dopo la prima infiltrazione** e sono **mantenuti per 24 mesi** con la ripetizione delle iniezioni intrarticolari ogni 6 mesi.

Studio su 24 pazienti con osteoartrite dell'anca sintomatica di grado 1-3 secondo la Scala di Kellgren-Lawrence. I pazienti sono stati sottoposti a infiltrazione (2 fiale di MD-HIP) con guida ecografica. Gli outcomes sono stati misurati al basale e ogni 6 mesi dopo la prima infiltrazione. Il follow-up ha avuto una durata di 24 mesi.

VAS = Visual Analogue Scale

Elaborazione grafica di Fig.1.



Scarica  
lo studio



# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES:

## Efficacia nell'osteoartrosi dell'anca

BACKGROUND

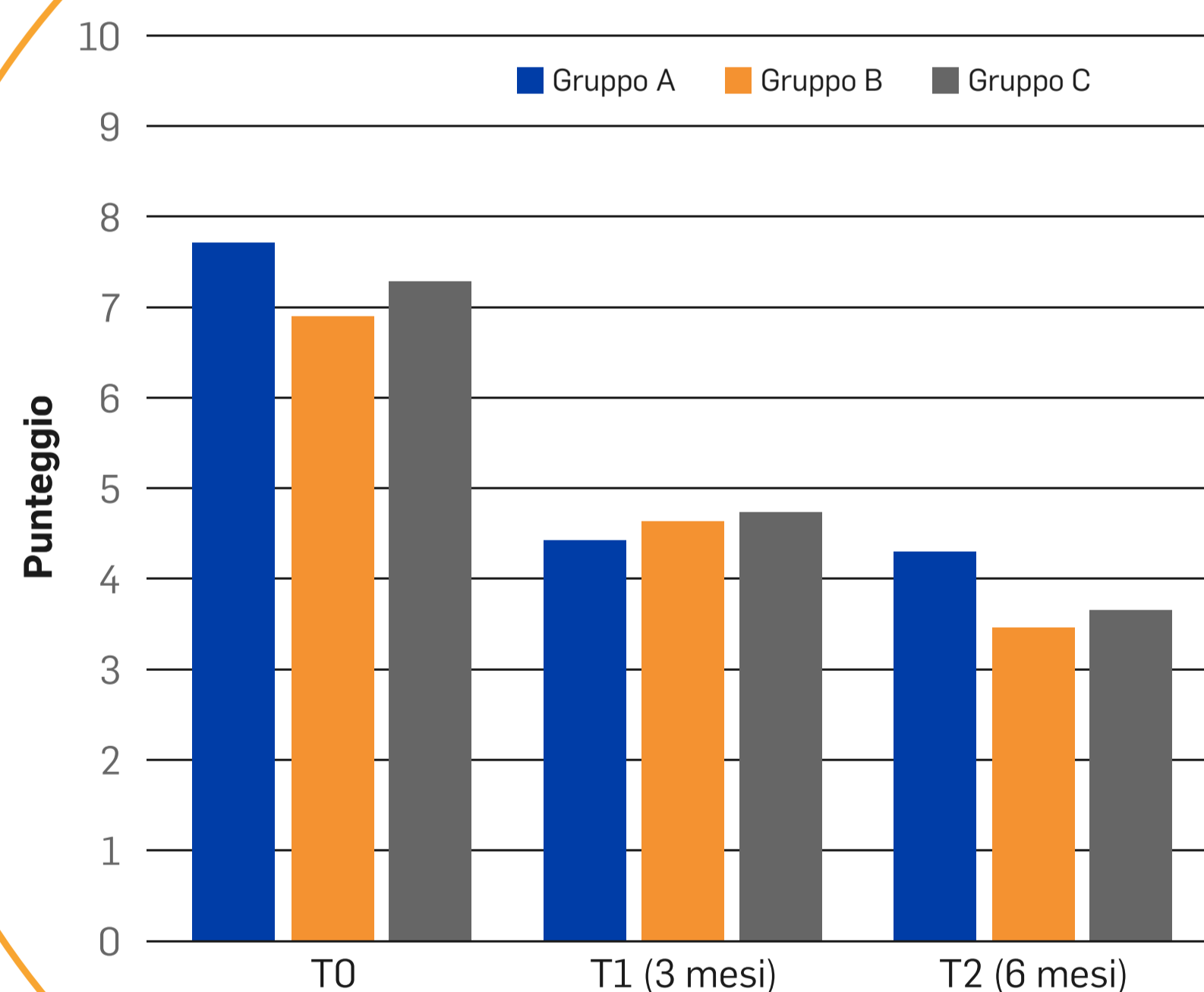
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

**Miglioramento superiore del dolore** con il trattamento combinato **HA+MD-HIP**, rispetto al solo trattamento con HA

**Scala NRS nei tre gruppi a 3 e 6 mesi dal primo trattamento**



Studio su 60 pazienti con diagnosi di osteoartrosi primaria di anca da più di 12 mesi, randomizzati in tre gruppi di trattamento:

- **Gruppo A**, un ciclo di 3 infiltrazioni intrarticolari di **HA** ad alto peso molecolare a cadenza di 10 giorni.
- **Gruppo B**, un ciclo di 3 infiltrazioni intrarticolari di **HA** ad alto peso molecolare e peri-capsulari di **MD-HIP** (2 fiale) a T0, T14 e T35, intervallate da 2 infiltrazioni peri-intracapsulari con **MD-HIP**, 2 fiale a T7 e T21.
- **Gruppo C**, un ciclo di 2 infiltrazioni intrarticolari di **HA** ad alto peso molecolare e peri-capsulari di **MD-HIP** (2 fiale) a T7 e T14, intervallate da infiltrazioni peri-intracapsulari con **MD-HIP** (2 fiale) a T0, T14 e T35. Gli outcomes clinici e funzionali sono stati valutati a 3 e a 6 mesi dal primo trattamento infiltrativo.

NRS = Numeric Rating Scale  
HA = Acido ialuronico

Elaborazione grafica di Tab.3.



Scarica  
lo studio

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES:

## Efficacia nell'osteoartrosi dell'anca

BACKGROUND

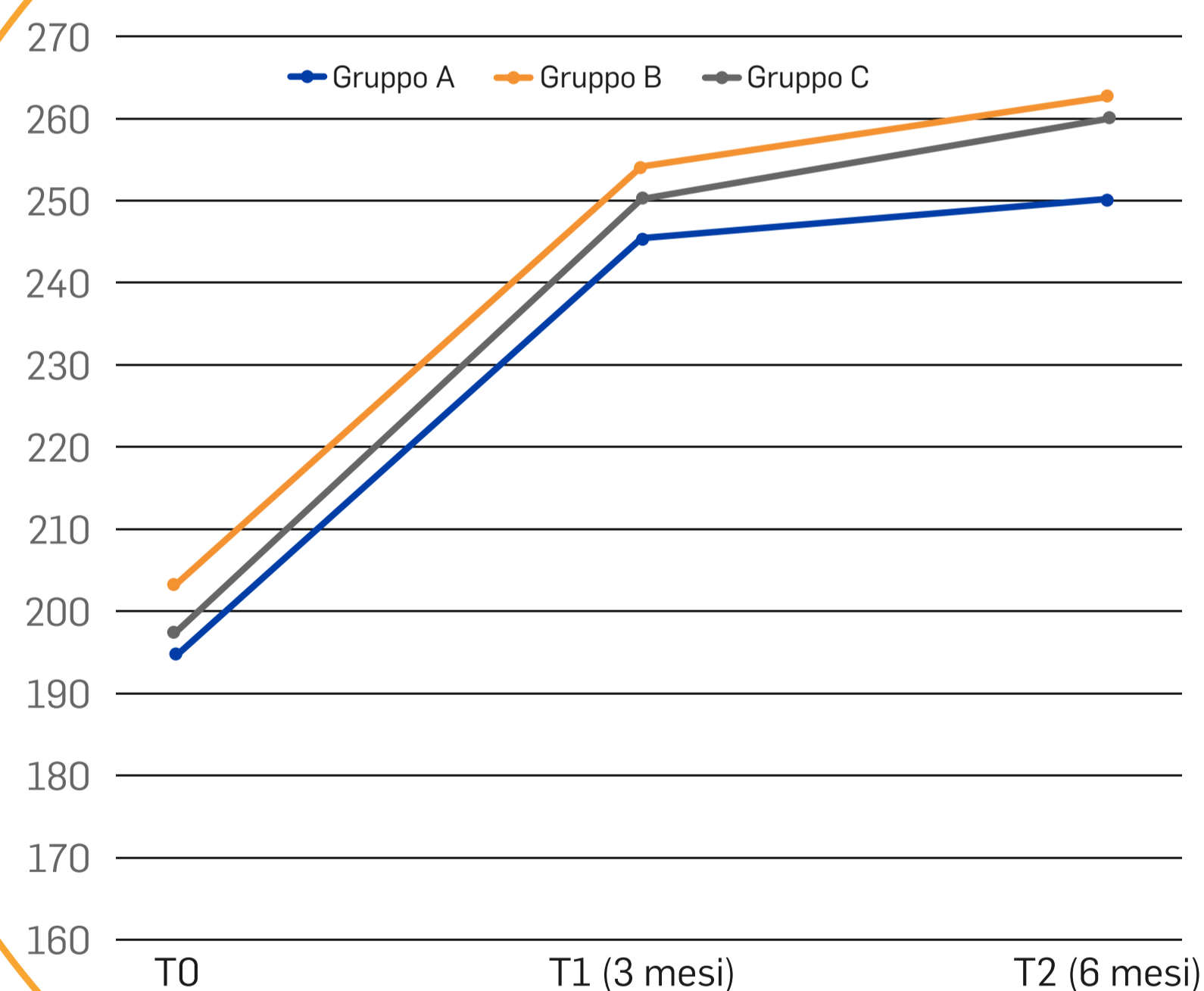
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

**Miglioramento superiore dell'articolari  globale** dell'anca con il trattamento combinato **HA+MD-HIP**, rispetto al solo trattamento con HA

### AROM nei tre gruppi a 3 e 6 mesi dal primo trattamento



Studio su 60 pazienti con diagnosi di osteoartrosi primaria di anca da pi  di 12 mesi, randomizzati in tre gruppi di trattamento:

- **Gruppo A**, un ciclo di 3 infiltrazioni intrarticolari di **HA** ad alto peso molecolare a cadenza di 10 giorni.
- **Gruppo B**, un ciclo di 3 infiltrazioni intrarticolari di **HA** ad alto peso molecolare e peri-capsulari di **MD-HIP** (2 fiale) a T0, T14 e T35, intervallate da 2 infiltrazioni peri-intracapsulari con **MD-HIP**, 2 fiale a T7 e T21.
- **Gruppo C**, un ciclo di 2 infiltrazioni intrarticolari di **HA** ad alto peso molecolare e peri-capsulari di **MD-HIP** (2 fiale) a T7 e T14, intervallate da infiltrazioni peri-intracapsulari con **MD-HIP** (2 fiale) a T0, T14 e T35. Gli outcomes clinici e funzionali sono stati valutati a 3 e a 6 mesi dal primo trattamento infiltrativo.

AROM = Active Range of Motion  
HA = Acido ialuronico

Elaborazione grafica di Tab.5.



Scarica  
lo studio

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES:

## Efficacia nell'osteoartrosi dell'anca

BACKGROUND

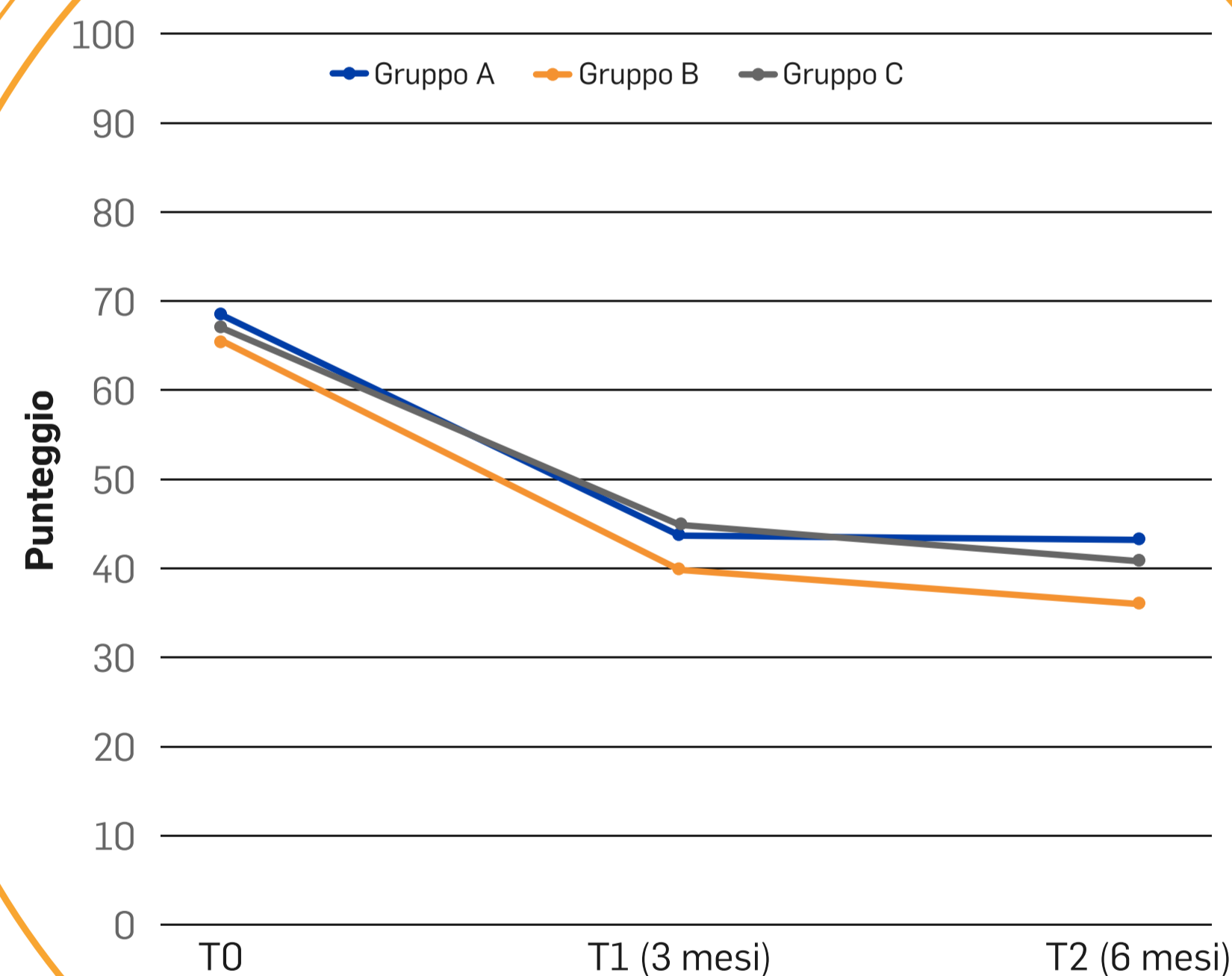
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

**Miglioramento superiore della funzionalità dell'anca con il trattamento combinato HA+MD-HIP, rispetto al solo trattamento con HA**

**Punteggio WOMAC globale nei tre gruppi a 3 e 6 mesi dal primo trattamento**



Studio su 60 pazienti con diagnosi di osteoartrosi primaria di anca da più di 12 mesi, randomizzati in tre gruppi di trattamento:

- **Gruppo A**, un ciclo di 3 infiltrazioni intrarticolari di **HA** ad alto peso molecolare a cadenza di 10 giorni.
- **Gruppo B**, un ciclo di 3 infiltrazioni intrarticolari di **HA** ad alto peso molecolare e peri-capsulari di **MD-HIP** (2 fiale) a T0, T14 e T35, intervallate da 2 infiltrazioni peri-intracapsulari con **MD-HIP**, 2 fiale a T7 e T21.
- **Gruppo C**, un ciclo di 2 infiltrazioni intrarticolari di **HA** ad alto peso molecolare e peri-capsulari di **MD-HIP** (2 fiale) a T7 e T14, intervallate da infiltrazioni peri-intracapsulari con **MD-HIP** (2 fiale) a T0, T14 e T35. Gli outcomes clinici e funzionali sono stati valutati a 3 e a 6 mesi dal primo trattamento infiltrativo.

WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index  
HA = Acido ialuronico

Elaborazione grafica di Tab.6.



Scarica  
lo studio

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES:

## Efficacia nell'osteoartrosi dell'anca

BACKGROUND

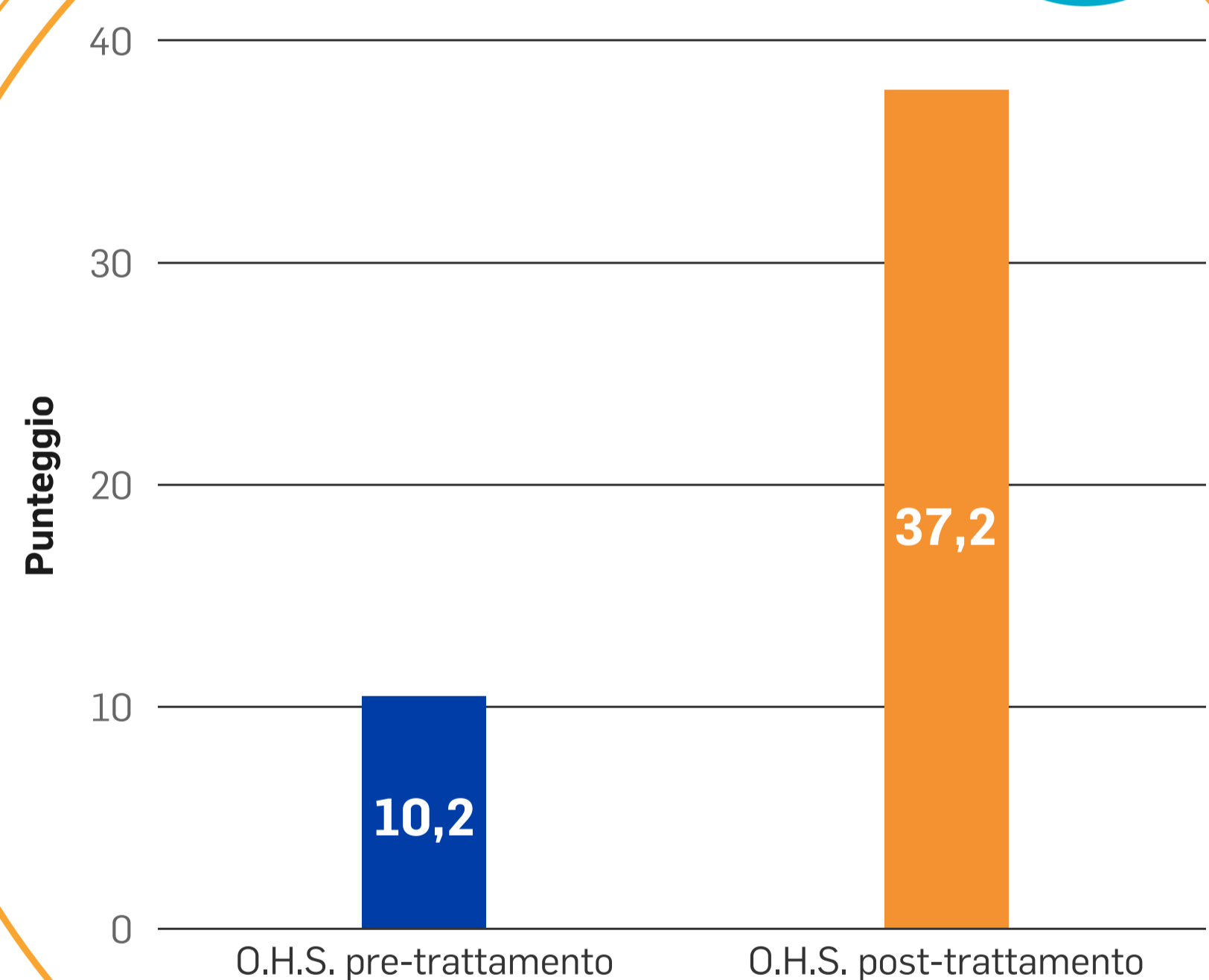
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

### Riduzione della compromissione funzionale dopo il trattamento iniettivo con MD-HIP

#### Scala O.H.S. pre- e post-trattamento



- I pazienti hanno riferito una **sensazione di maggiore escursione articolare già dopo le prime 2-3 sedute.**
- L'**efficacia sul dolore** è stata **piuttosto rapida.**
- Tutti i pazienti hanno **ridotto** in modo importante il **consumo di farmaci convenzionali.**
- **Nessun paziente** ha riportato **alcun effetto collaterale** dopo la somministrazione.

*Studio su 30 pazienti con coxartrosi primaria di lieve e media entità (stadio I e II). Ai pazienti sono state somministrate infiltrazioni peri-capsulari di MD-HIP a cadenza bisettimanale per 5 settimane consecutive. Il questionario dedicato è stato somministrato alla prima visita ed alla fine del trattamento.*

*O.H.S. = Oxford Hip Score*

*Elaborazione grafica da testo.*



Scarica  
lo studio

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES:

## Efficacia nell'osteoartrosi dell'anca

BACKGROUND

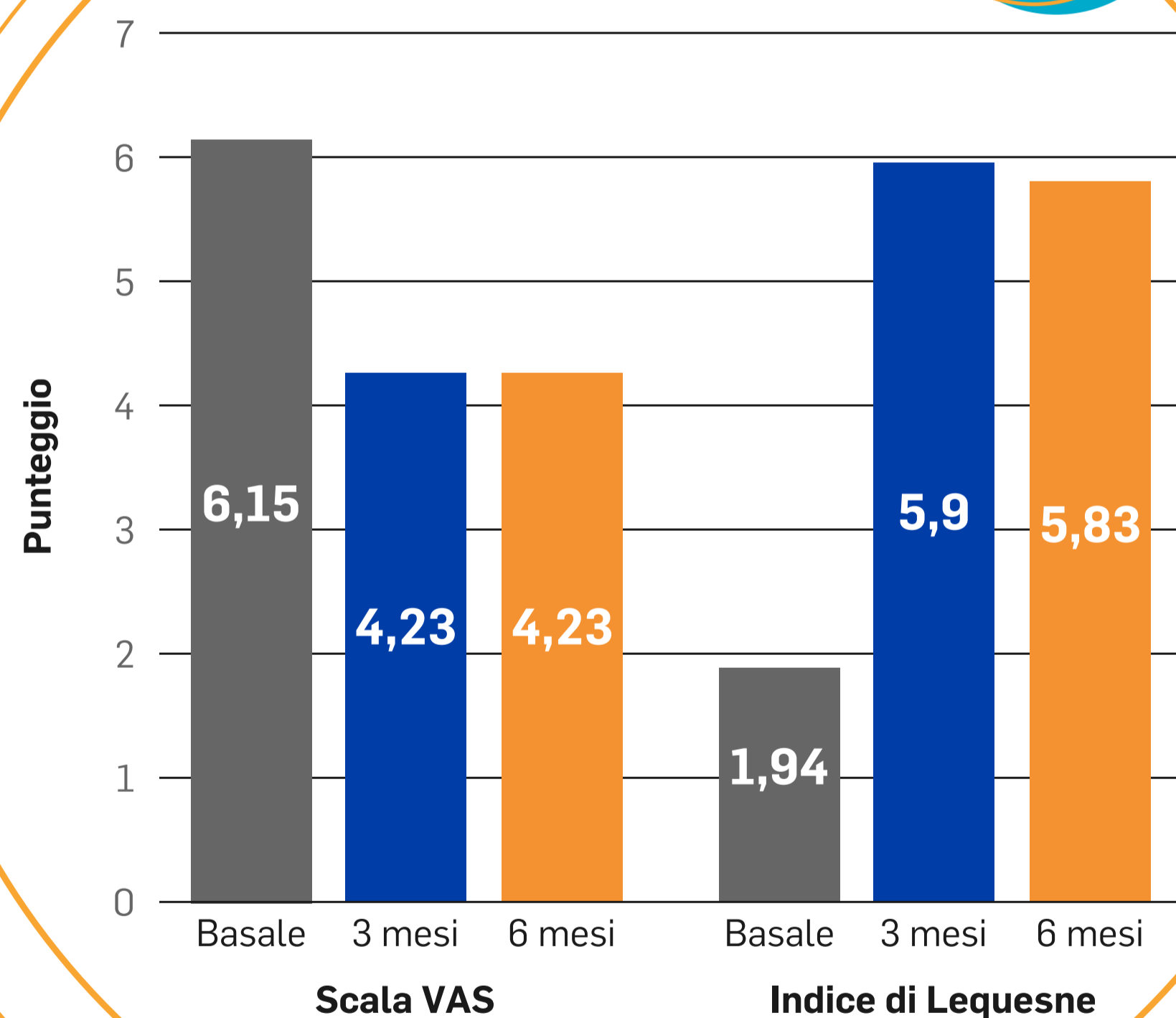
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

**Miglioramento del dolore e della funzionalità articolare** dopo il trattamento con **MD-HIP**, in pazienti non responsivi alla viscosupplementazione con acido ialuronico

### Scala VAS e Indice di Lequesne nel corso dello studio



- **Il consumo di FANS si è ridotto** da 7,57 (prima del trattamento) a 4,25 (dopo 3 mesi), a 5,78 (dopo 6 mesi).
- **MD-HIP** ha dimostrato **efficacia e sicurezza**.
- I dati suggeriscono che **i risultati ottenuti possono essere evidenziati fino dalla prima infiltrazione e si mantengono per 6 mesi**.

*Studio su 7 pazienti con osteoartrosi I-III stadio Rx di Kellgren- Lawrence dell'articolazione coxo-femorale non responsiva alla viscosupplementazione con acido ialuronico. I pazienti sono stati trattati con MD-HIP (2 fiale = 4 ml), 1 infiltrazione intrarticolare ecogui-data. Lo studio ha avuto una durata di 6 mesi.*

VAS = Visual Analogue Scale

*Elaborazione grafica da testo.*



Scarica  
lo studio

# PRINCIPALI INDICAZIONI DEI GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD



**COSCIA**

## **PATOLOGIE**

## **GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES**

### **Patologie dei tessuti molli**

Patologie della fascia lata

**MD-TISSUE +**

Lesione/infiammazione muscolare del quadricipite

**MD-TISSUE + o MD-MUSCLE +**

Lesione/infiammazione muscolare dei flessori

**MD-TISSUE + o MD-MUSCLE +**

Sindrome del piriforme

**MD-MUSCLE +**

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES: Efficacia nella sindrome del piriforme

BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

Nella pratica clinica **la Sindrome del piriforme è solitamente latente**. Questa **diagnosi** è **spesso supportata da raggi X, TAC o RMN** evidenziando spondilosi e osteocondrosi della colonna lombosacrale o ernia del disco.

## TRATTAMENTI NELLA SINDROME DEL PIRIFORME

- **Trattamenti non invasivi:** fisioterapia (esercizi, yoga, stretching, massaggi, ecc.), elettroterapia (magnete, laser, ultrasuoni, ecc.), idroterapia, ecc.
- **Trattamenti semi-invasivi:** agopuntura, terapie iniettive.
- **Farmaci iniettabili:** lidocaina (marcaina), steroidi, combinazione di entrambi i farmaci precedenti, botulotossina, sotto controllo TC, Guna Collagen MDs
- **La tecnica usata per le terapie iniettive include:**
  - **MD-MUSCLE o MD-MATRIX**
  - Ago 20G, 0,9 x 70-90 mm
  - Manipolazione delicata dell'ago: identificazione del sacro
  - Aspirazione: ematoma nel muscolo piriforme
  - Rischio: danno al nervo sciatico, sanguinamento

## 28 pazienti con Sindrome del piriforme trattati con MD-MUSCLE o MD-MATRIX

- **Nessun peggioramento dopo il trattamento**
- **Nessun intervento chirurgico dopo il trattamento**

L'uso dei **GUNA MD** in questa tipologia di pazienti è **sicuro ed efficace**



Scarica  
lo studio

# PRINCIPALI INDICAZIONI DEI GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD



## GINOCCHIO

### PATOLOGIE

### GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

#### *Patologie osteo-articolari*

Gonartrosi femoro-tibiale/femoro-rotulea

MD-KNEE +

Condropatia femoro-rotulea

MD-KNEE +

Artrosinovite

MD-KNEE +

#### *Patologie dei tessuti molli*

Sindrome della bandelletta ileo-tibiale

MD-TISSUE +

Tendinopatia (quadricipitale/rotulea - zampa d'oca)

MD-TISSUE +

Lesione dei legamenti

MD-KNEE +

Patologia meniscale

MD-KNEE +



# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES: Efficacia nella gonartrosi

BACKGROUND

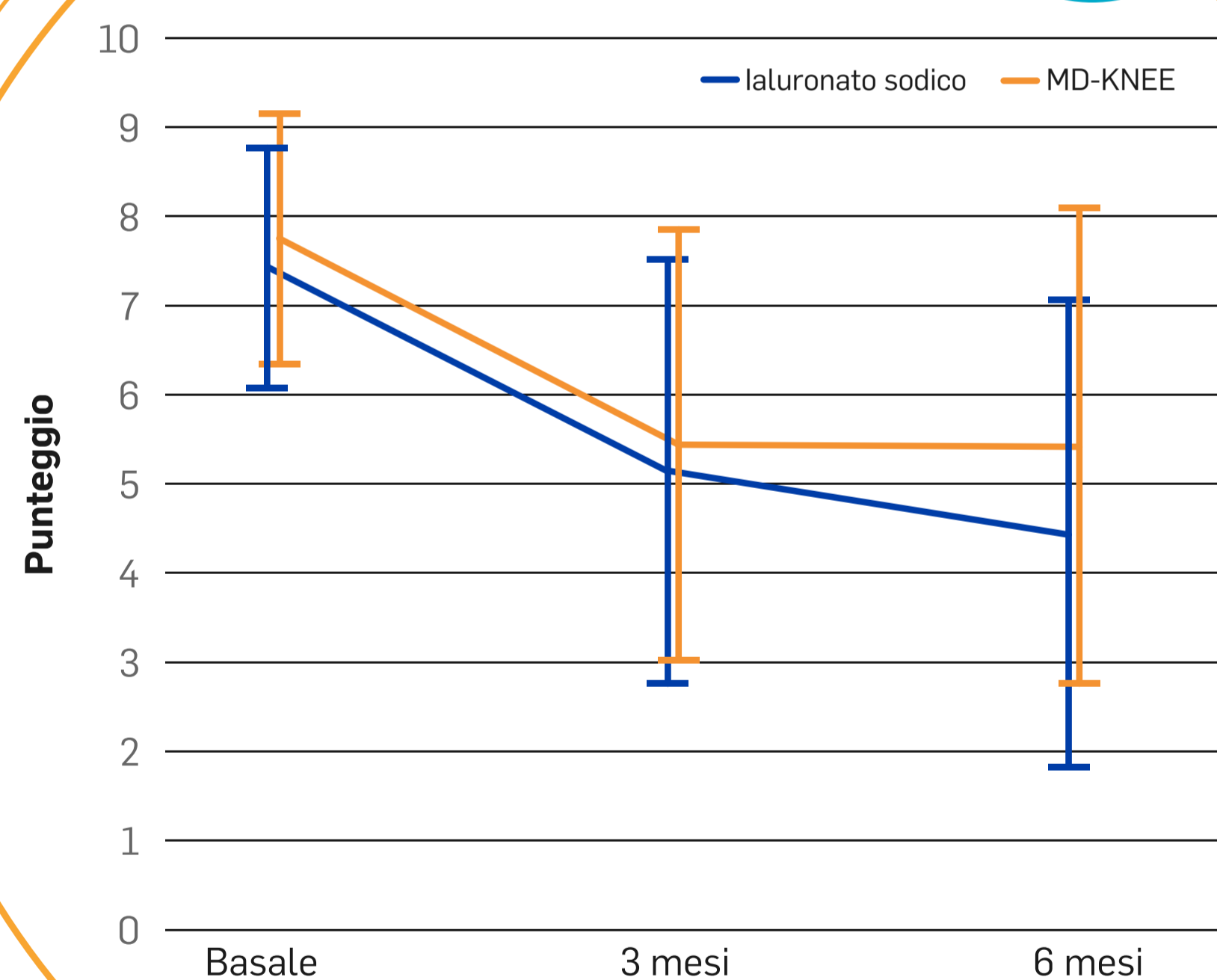
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

**Miglioramento del dolore** dopo il trattamento iniettivo con **MD-KNEE**, con un effetto simile a ialuronato sodico

Scala VAS al basale e dopo 3 e 6 mesi di trattamento



**Il consumo di analgesici non è risultato differente tra i due gruppi**, confermando l'ipotesi della non-inferiorità dei trattamenti.

Studio controllato, in doppio cieco, randomizzato, prospettico, di non inferiorità su 60 pazienti con gonartrosi di grado II-III secondo la Scala di Kellgren-Lawrence. 29 pazienti hanno ricevuto 5 iniezioni intrarticolari di MD-KNEE a distanza di una settimana, mentre 31 pazienti sono stati trattati con 5 iniezioni intrarticolari di ialuronato sodico a distanza di una settimana. Gli outcomes sono stati valutati al basale e a 3 e 6 mesi dopo il trattamento.

VAS = Visual Analogue Scale

Elaborazione grafica di Fig.3.



Scarica  
lo studio

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES: Efficacia nella gonartrosi

BACKGROUND

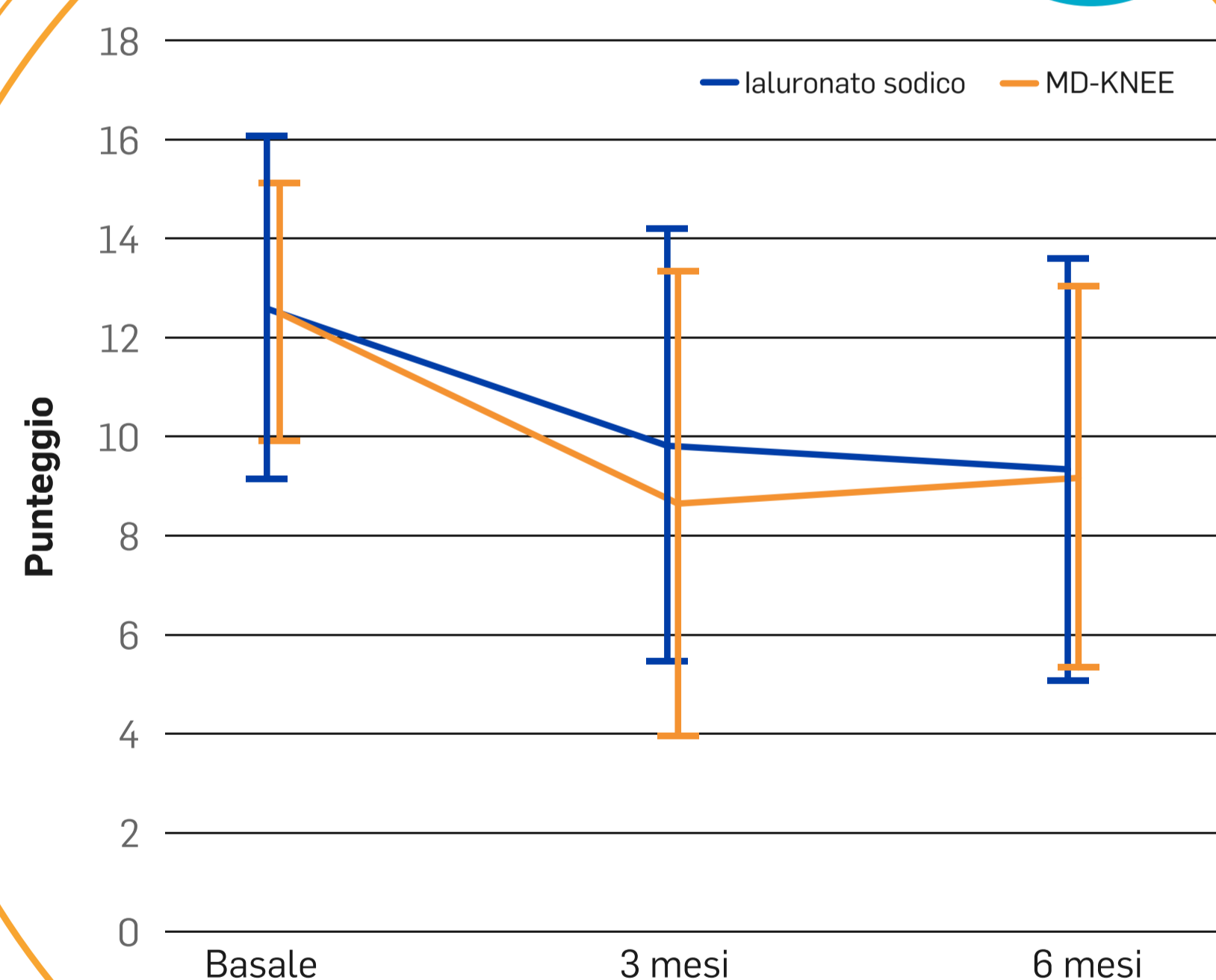
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

**Miglioramento della funzionalità fisica** dopo il trattamento iniettivo con **MD-KNEE**,  
con un effetto simile a ialuronato sodico

*Indice di Lequesne al basale e dopo 3 e 6 mesi  
di trattamento*



**MD-KNEE** ha dimostrato una **buona tollerabilità, sia a livello locale sia a livello sistemico, non inferiore a ialuronato sodico**, con un elevato **profilo di sicurezza**.

*Studio controllato, in doppio cieco, randomizzato, prospettico, di non inferiorità su 60 pazienti con gonartrosi di grado II-III secondo la Scala di Kellgren-Lawrence. 29 pazienti hanno ricevuto 5 iniezioni intrarticolari di MD-KNEE a distanza di una settimana, mentre 31 pazienti sono stati trattati con 5 iniezioni intrarticolari di ialuronato sodico a distanza di una settimana. Gli outcomes sono stati valutati al basale e a 3 e 6 mesi dopo il trattamento.*

*Elaborazione grafica di Fig.2.*



Scarica  
lo studio

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES: Efficacia nella gonartrosi

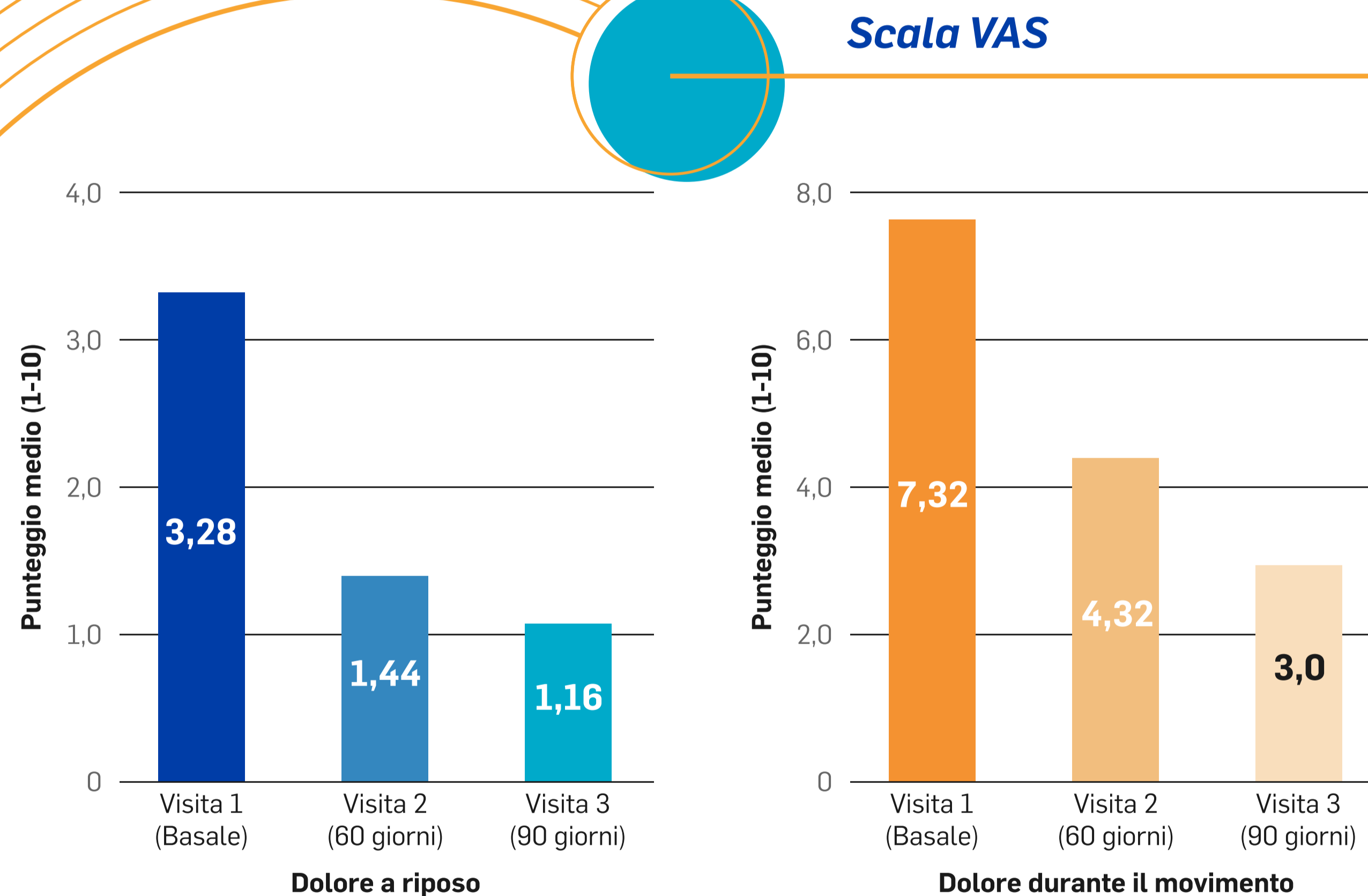
BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

Riduzione del dolore a riposo e durante il movimento dopo il trattamento  
con **MD-KNEE + MD-MATRIX**



**L'efficacia** dei GUNA MD  
**si mantiene anche dopo**  
**l'interruzione del trattamento.**

*Studio su 25 pazienti con gonartrosi al III-IV stadio radiologico secondo la Scala di Kellgren-Lawrence trattati a livello periarticolare con MD-KNEE + MD-MATRIX, 10 fiale secondo il seguente schema: 2 applicazioni a settimana per le prime 2 settimane e 1 applicazione a settimana per le 6 settimane successive in un unico ciclo di trattamento di 8 settimane.*

VAS = Visual Analogue Scale

*Elaborazione grafica di Fig.1-2.*



Scarica  
lo studio

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES: Efficacia nella gonartrosi

BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

## Miglioramento della funzionalità dopo il trattamento con MD-KNEE + MD-MATRIX

90 giorni dopo l'inizio della terapia

- **Rigidità mattutina** ↓ Riduzione di **oltre 2 volte**
- **Dolore durante la stazione eretta** ↓ Riduzione di **3 volte**
- **Dolore alla deambulazione** ↓ Riduzione di **1,5 volte**
- **Distanza massima percorsa camminando** ↑ Aumento di **1,5 volte**

Studio su 25 pazienti con gonartrosi al III-IV stadio radiologico secondo la Scala di Kellgren-Lawrence trattati a livello periarticolare con MD-KNEE + MD-MATRIX, 10 fiale secondo il seguente schema: 2 applicazioni a settimana per le prime 2 settimane e 1 applicazione a settimana per le 6 settimane successive in un unico ciclo di trattamento di 8 settimane.

La valutazione ecografica dell'edema del ginocchio, condotta **30 giorni dopo il trattamento** con MD-KNEE + MD-MATRIX, dimostra che **il 60% dei pazienti non presentava edema e il 30% ne ha avuto la riduzione.**



Scarica  
lo studio

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES: Efficacia nella gonartrosi

BACKGROUND

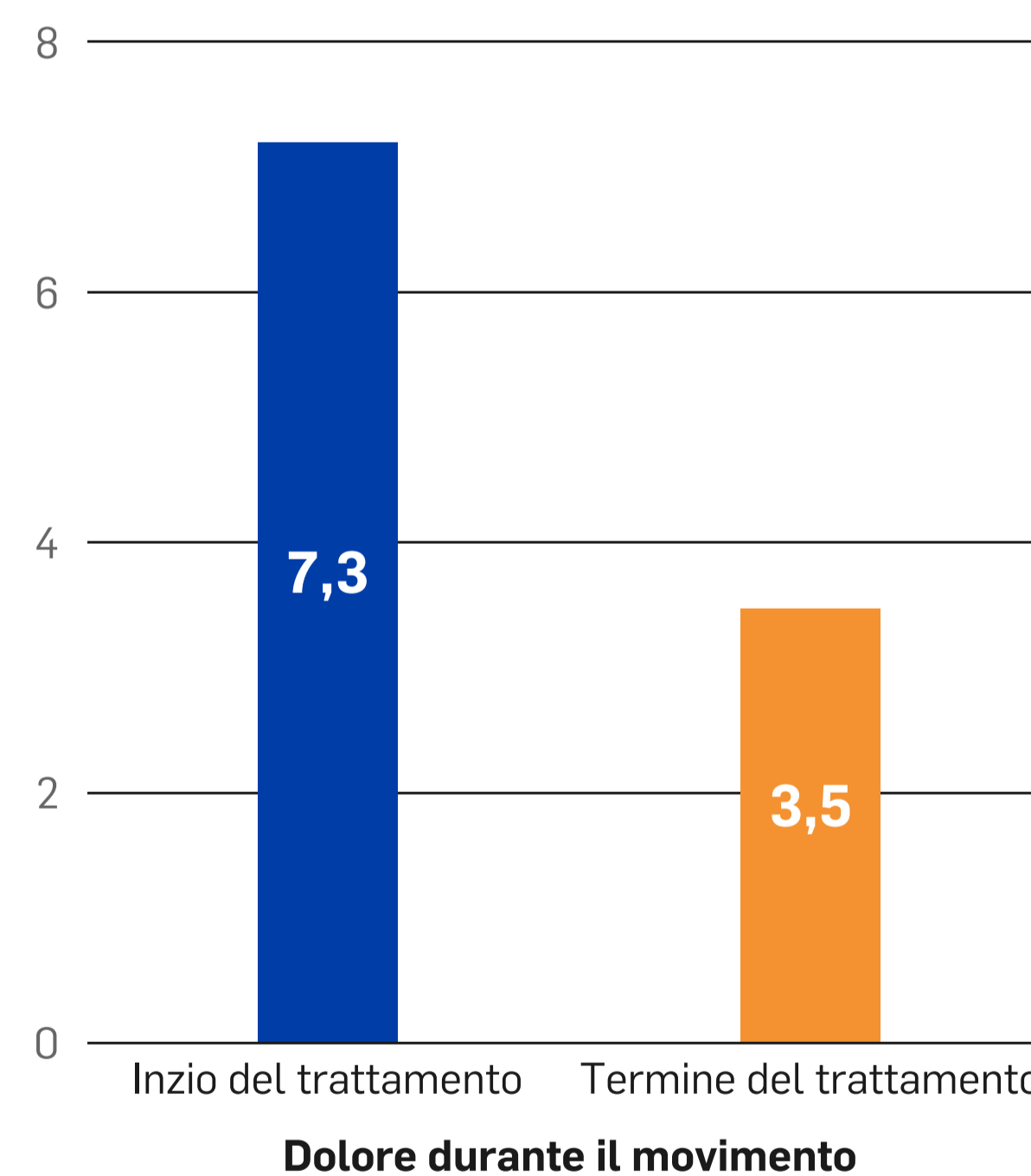
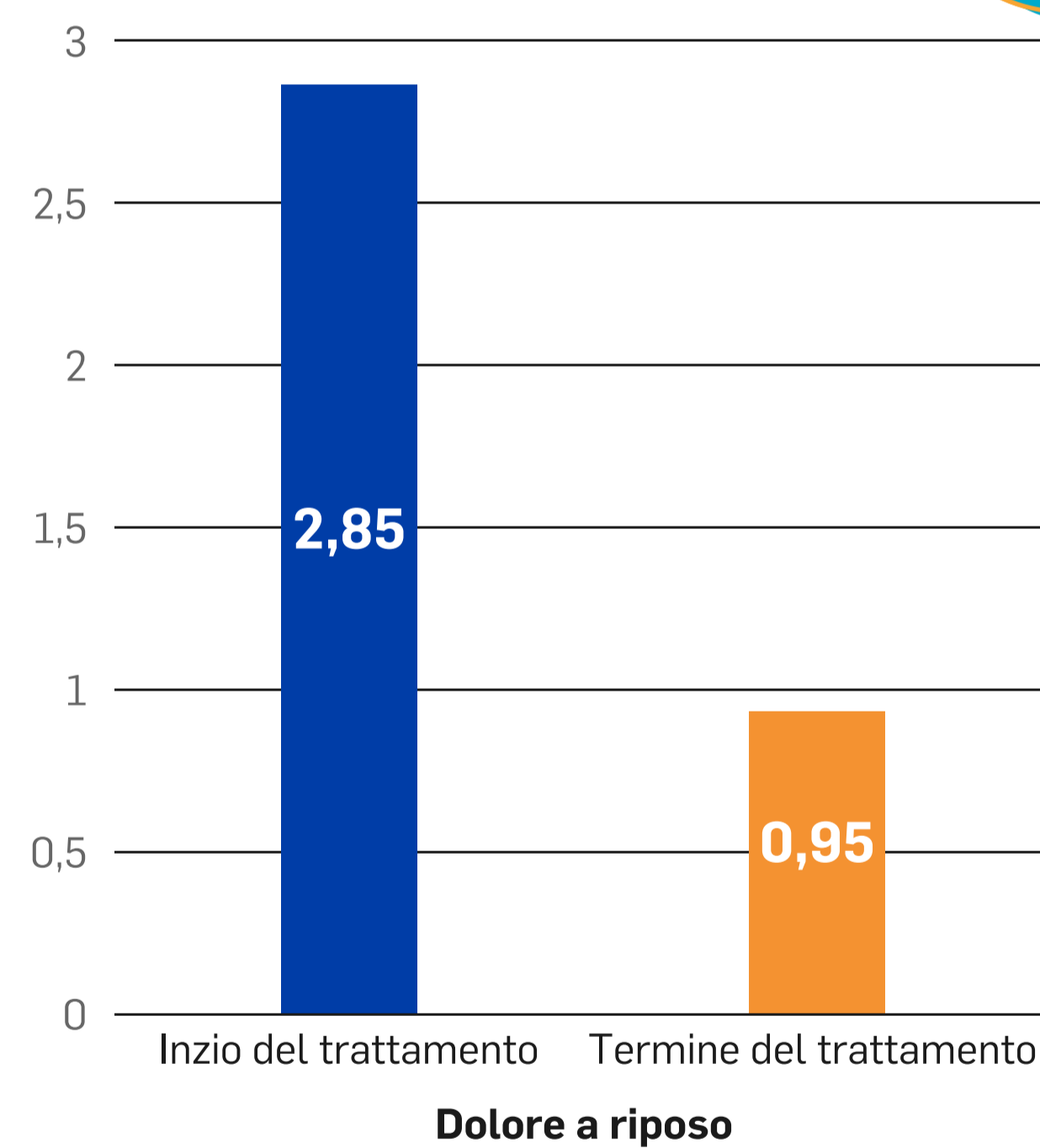
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

Riduzione del dolore a riposo e durante il movimento dopo il trattamento  
con **MD-KNEE + MD-MUSCLE**

Scala VAS nel corso del trattamento



Studio su 14 pazienti con gonartrosi trattati con MD-KNEE + MD-MUSCLE, 2 iniezioni intrarticolari e peri-articolari/settimana per 2 settimane consecutive + 1 infiltrazione intrarticolare e peri-articolare/settimana per le successive 6 settimane (totale: 10 trattamenti in 2 mesi).

VAS = Visual Analogue Scale

Elaborazione grafica di Tab.9-10.



Scarica  
lo studio

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES:

## Efficacia nella gonartrosi

BACKGROUND

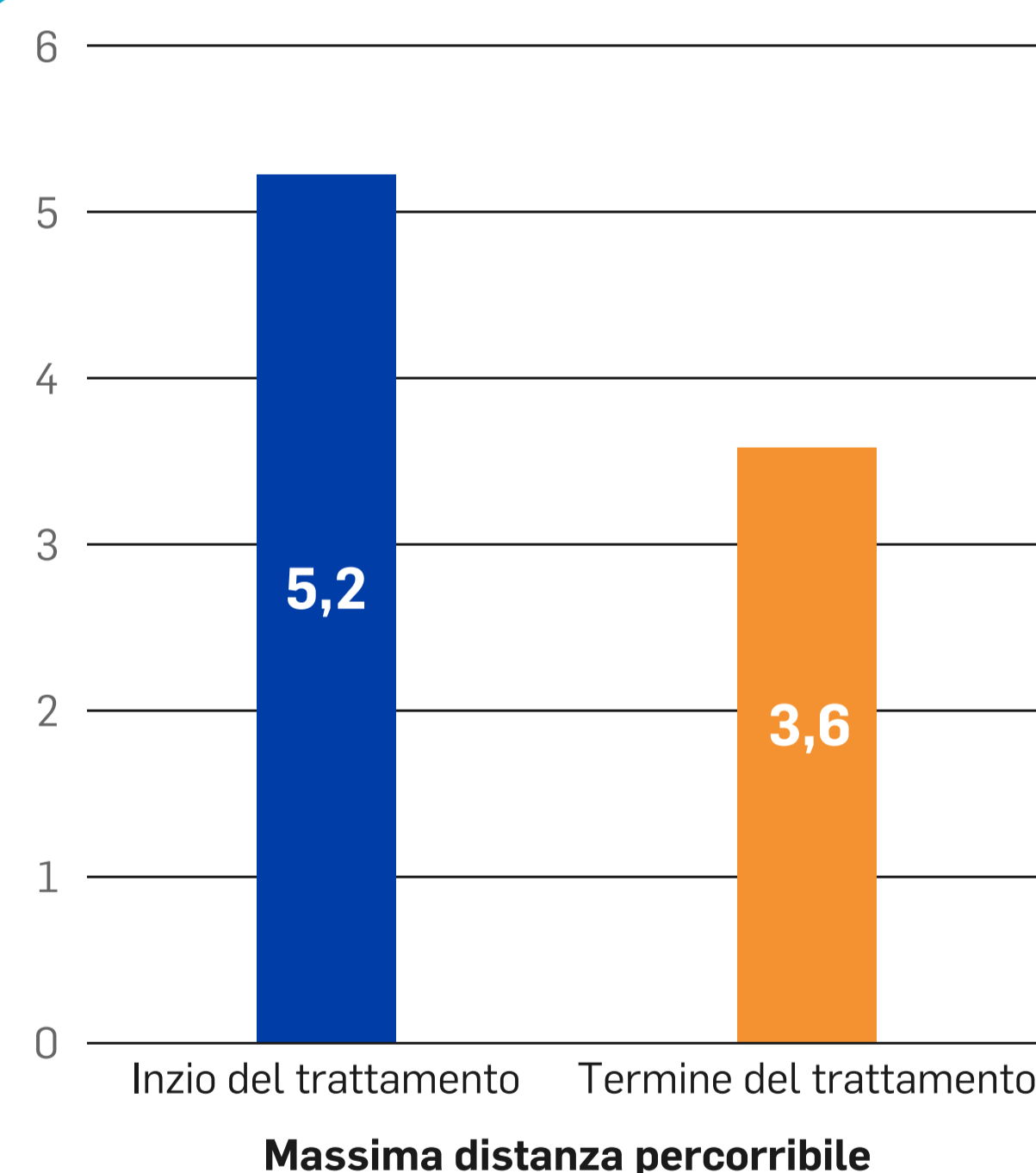
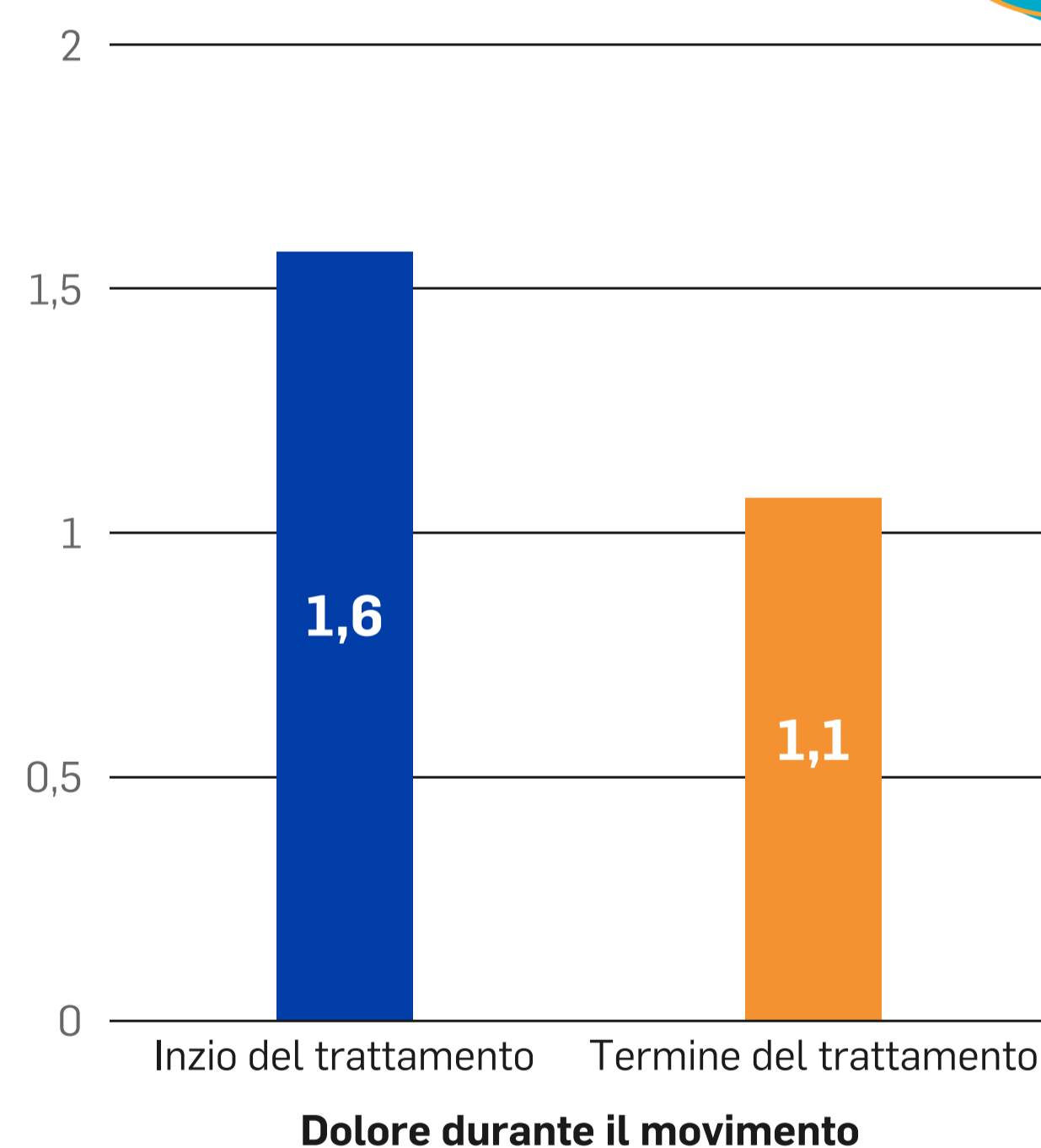
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

**Miglioramento della mobilità articolare e dell'attività funzionale** dopo il trattamento con **MD-KNEE + MD-MUSCLE**

*Indice di Lequesne nel corso del trattamento*



Le iniezioni dei **Collagen MDs** utilizzati sono un **metodo innovativo ed efficace nella terapia della gonartrosi.**

*Studio su 14 pazienti con gonartrosi trattati con MD-KNEE + MD-MUSCLE, 2 iniezioni intrarticolari e peri-articolari/settimana per 2 settimane consecutive + 1 infiltrazione intrarticolare e peri-articolare/settimana per le successive 6 settimane (totale: 10 trattamenti in 2 mesi).*

*Elaborazione grafica di Tab.11-12.*



Scarica  
lo studio

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES: Efficacia nella gonartrosi

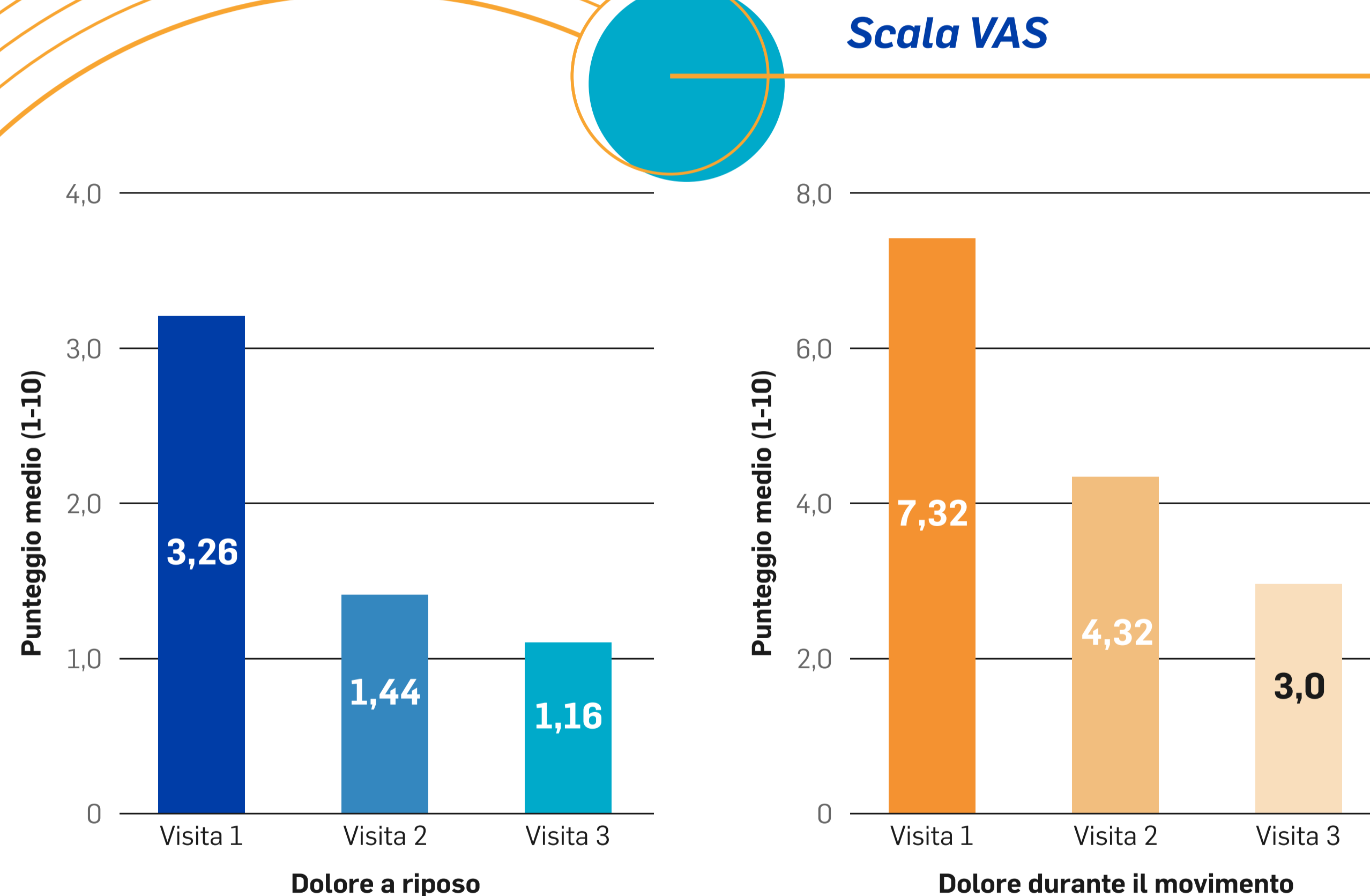
BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

Riduzione del dolore a riposo e durante il movimento dopo il trattamento  
con **MD-KNEE + MD-MUSCLE**



Il dolore **si è ridotto ulteriormente 30 giorni dopo il termine del trattamento.**

*Studio su 30 pazienti con gonartrosi al II-III stadio radiologico secondo la Scala di Kellgren-Lawrence trattati con iniezioni intrarticolari di MD-KNEE + MD-MUSCLE: 1 infiltrazione due volte a settimana per 2 settimane e 1 infiltrazione a settimana per 6 settimane. I pazienti sono stati valutati al basale (visita 1) e a 8 (visita 2) e 12 (visita 3) settimane. Il trattamento ha avuto una durata di 8 settimane.*

VAS = Visual Analogue Scale

Elaborazione grafica di Fig.1.



Scarica  
lo studio

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES:

## Efficacia nella gonartrosi

BACKGROUND

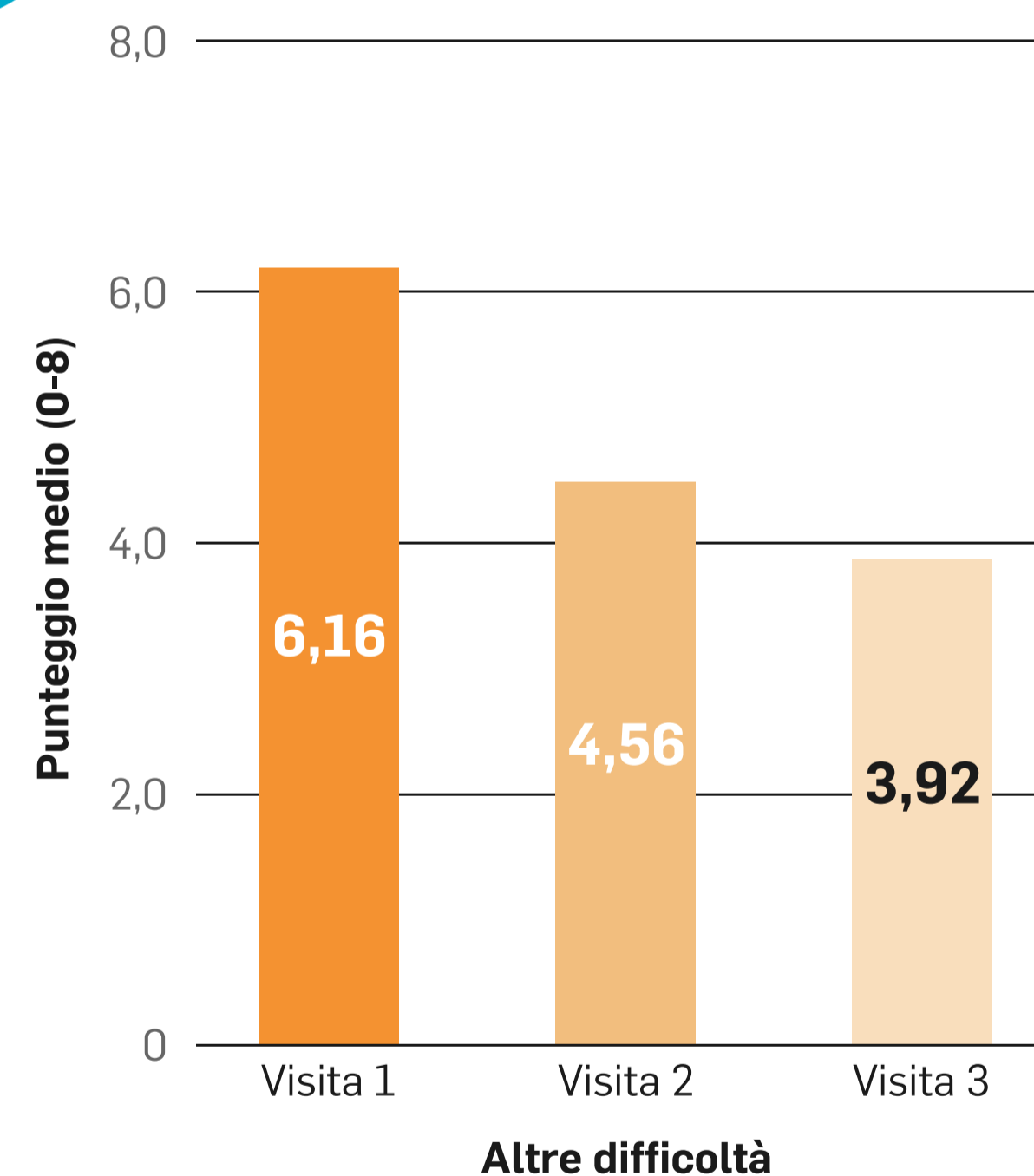
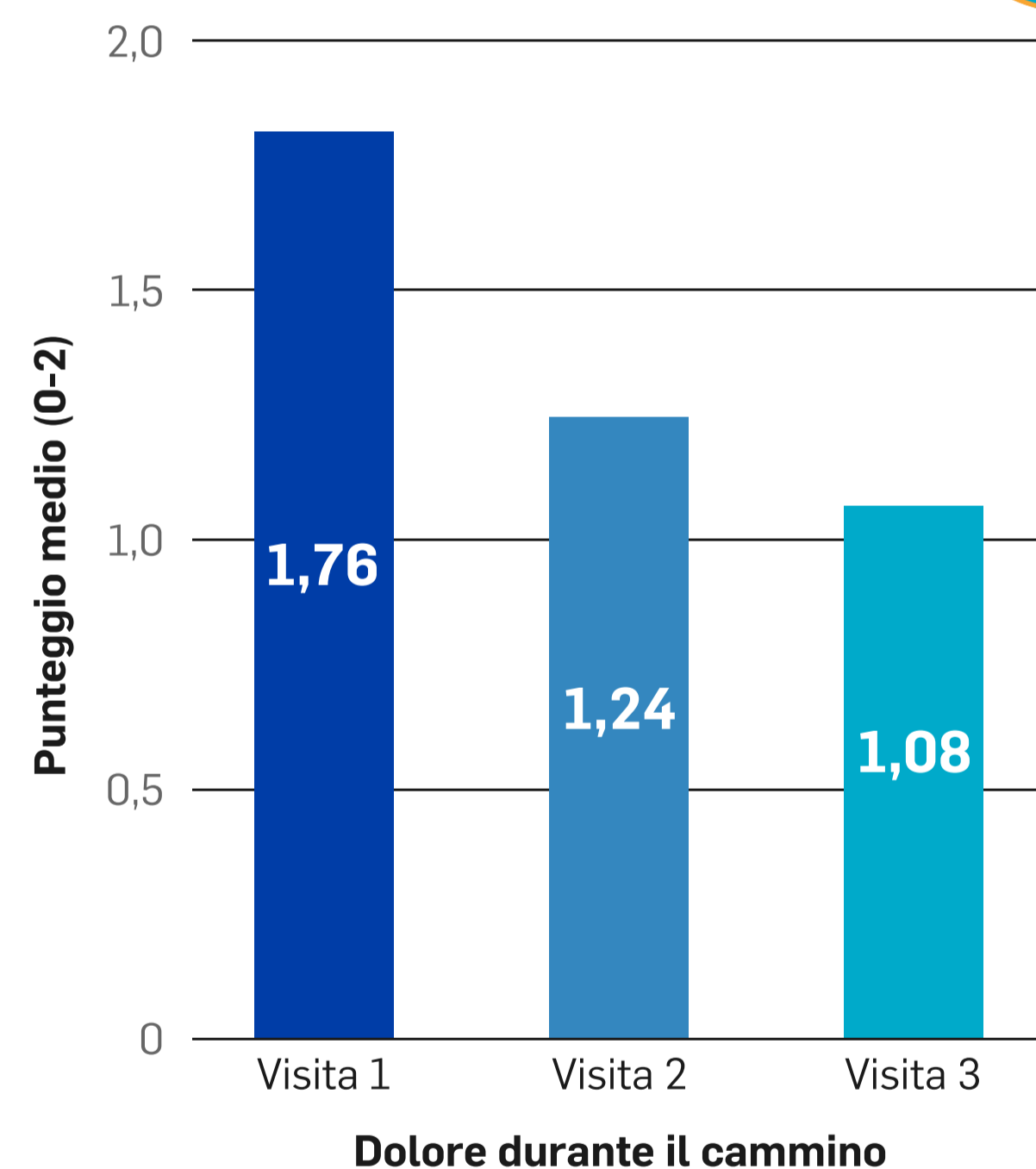
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

**Miglioramento della funzionalità articolare** dopo il trattamento  
con **MD-KNEE + MD-MUSCLE**

*Indice di Lequesne*



**Non sono stati riportati eventi avversi** nel corso del *follow-up*.

*Studio su 30 pazienti con gonartrosi al II-III stadio radiologico secondo la Scala di Kellgren-Lawrence trattati con iniezioni intrarticolari di MD-KNEE + MD-MUSCLE: 1 infiltrazione due volte a settimana per 2 settimane e 1 infiltrazione a settimana per 6 settimane. I pazienti sono stati valutati al basale (visita 1), a 8 (visita 2) e a 12 (visita 3) settimane. Il trattamento ha avuto una durata di 8 settimane.*

*Elaborazione grafica di Fig.2.*



Scarica  
lo studio



# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES: Efficacia nella gonartrosi

BACKGROUND

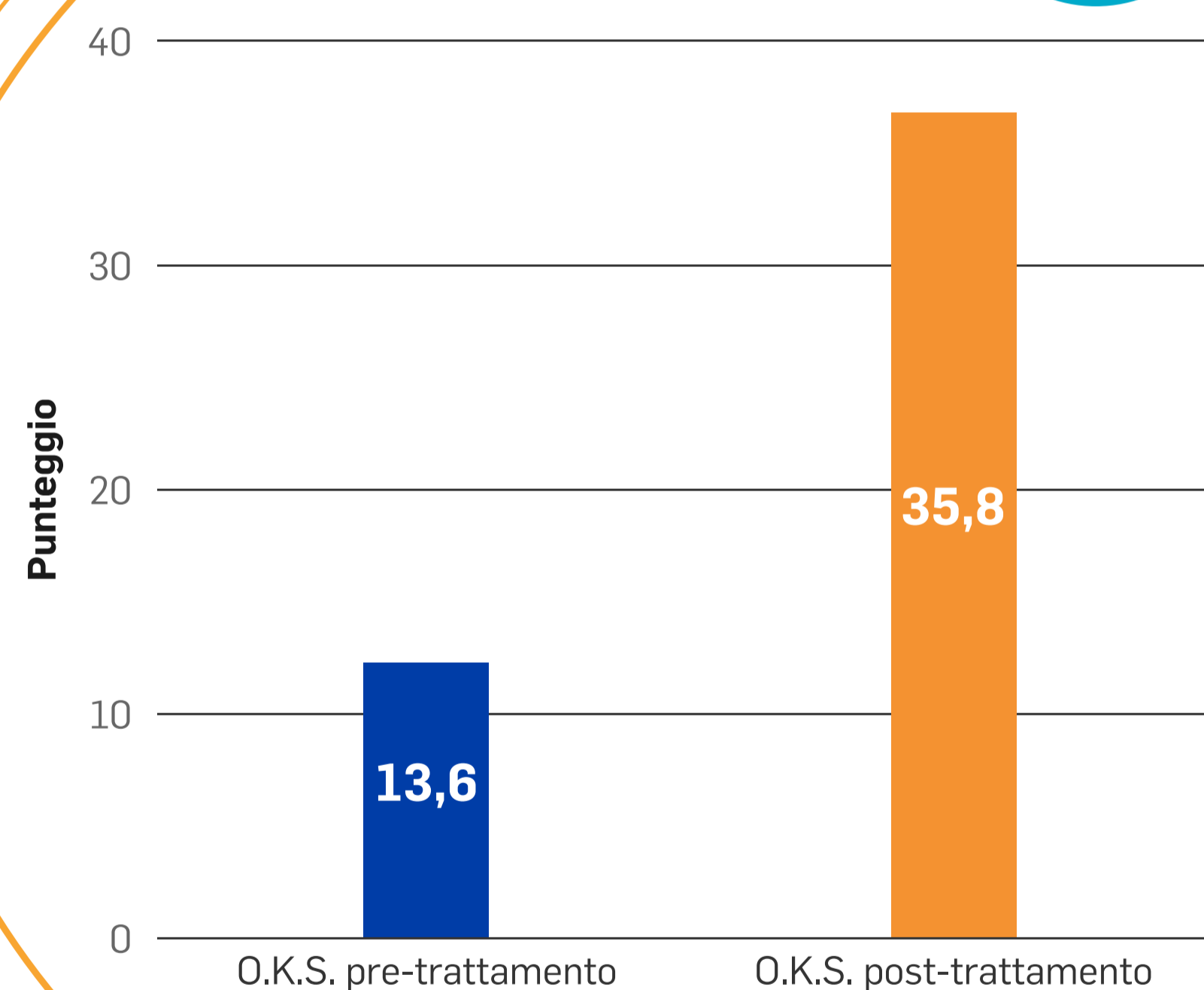
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

## Miglioramento della funzionalità dopo il trattamento iniettivo con MD-KNEE

### Questionario O.K.S. pre- e post-trattamento



- I pazienti hanno riferito una **sensazione di maggiore escursione articolare** già dopo le prime 2-3 sedute.
- L'**efficacia sul dolore** è stata **piuttosto rapida**.
- Tutti i pazienti hanno **ridotto** in modo significativo il **consumo di farmaci convenzionali**.
- **Nessun paziente** ha riportato **alcun effetto collaterale** dopo la somministrazione.

*Studio su 53 pazienti con gonartrosi di stadio I, II e III secondo la Scala di Kellgren-Lawrence. Ai pazienti sono state somministrate infiltrazioni intrarticolari di MD-KNEE a cadenza bi-settimanale per 5 settimane consecutive. Il questionario dedicato è stato somministrato alla prima visita ed alla fine del trattamento.*

*OKS = Oxford Knee Score*

*Elaborazione grafica da testo.*



Scarica  
lo studio

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES:

## Efficacia nel dolore al ginocchio

BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

Dopo il trattamento con **MD-KNEE + MD-MATRIX** si è osservato:

- **recupero rapido**
- **controllo eccellente del dolore episodico intenso**
- **scala VAS  $\leq 1$  dopo 2 settimane di trattamento**
- **nessun impiego di FANS al bisogno**

*Studio su 10 pazienti con distorsione del ginocchio associata a coinvolgimento clinico negativo dei legamenti intrarticolari e senza versamento intrarticolare significativo, trattati regolarmente con FANS per via sistemica per 4 giorni, ma con dolore episodico ancora intenso al termine di tale trattamento. I pazienti hanno quindi ricevuto iniezioni periarticolari di MD-KNEE + MD-MATRIX due volte a settimana per 3 settimane consecutive.*



Scarica  
lo studio

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES:

## Efficacia nel dolore osteoarticolare del ginocchio

BACKGROUND

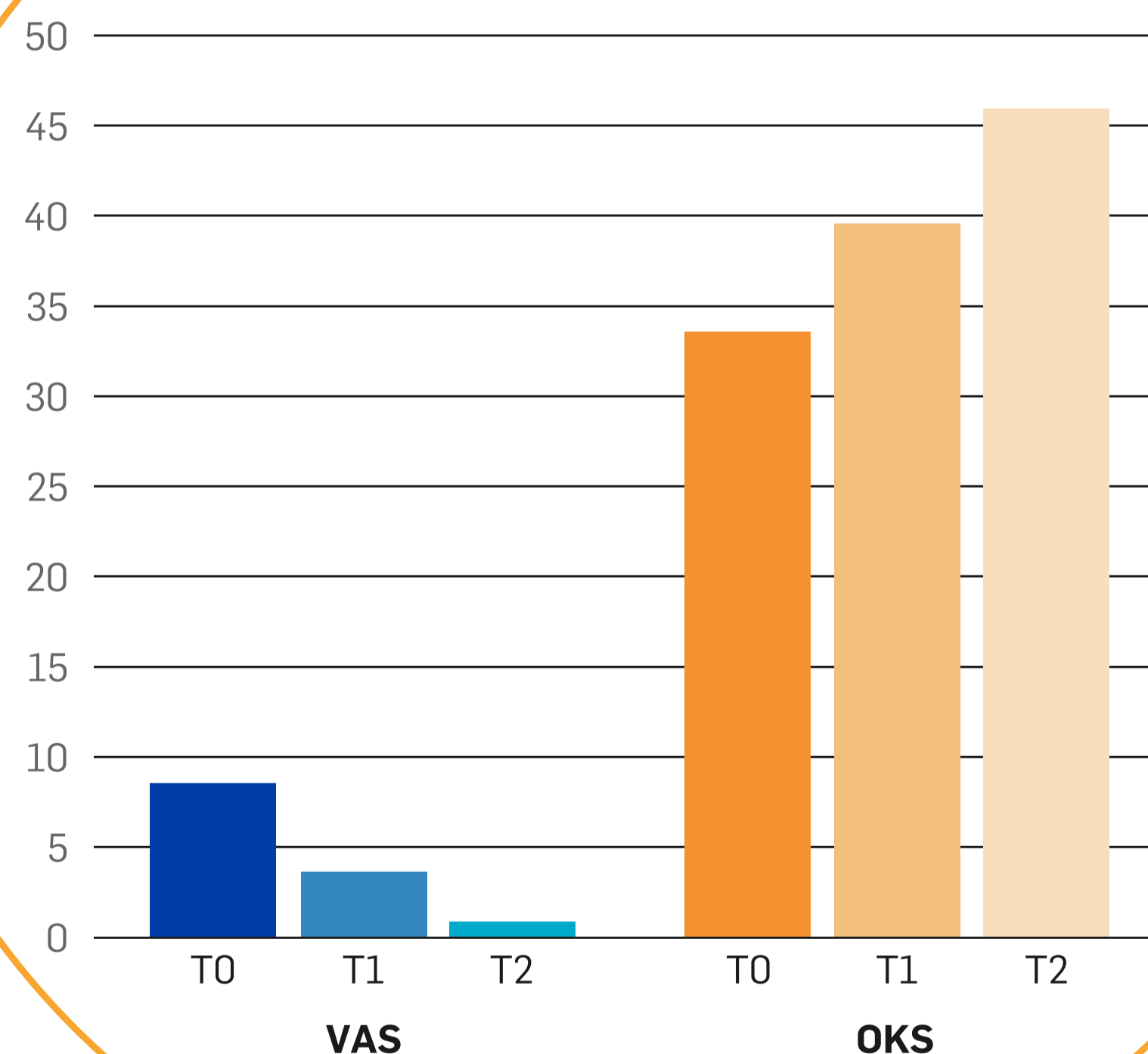
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

**Miglioramento del dolore e della funzionalità articolare** fin dal primo mese di trattamento con **MD-KNEE + CHELT**

**Scala VAS e punteggio OKS al basale e dopo 1 mese e 4 mesi dall'inizio del trattamento**



**L'associazione delle due metodiche riduce mediamente il dolore del 50% entro il primo mese di trattamento, mantenendo ed implementando tale risultato senza ricadute anche dopo 4 mesi.**

*Studio osservazionale su 20 pazienti con dolore osteoarticolare del ginocchio. I pazienti sono stati trattati con MD-KNEE e dopo ogni somministrazione hanno ricevuto un'applicazione di CHELT. Il ciclo completo di terapia era costituito da 6-10 sedute mono- o bi-settimanali distribuite in 4-6 settimane. Le valutazioni di efficacia sono state effettuate a T0 (momento della valutazione iniziale), a T1 (dopo 1 mese) e a T2 (dopo 4 mesi dall'inizio del trattamento).*

VAS = Visual Analogue Scale  
OKS = Oxford Knee Score  
CHELT = Laser ad Alta Energia e Crioterapia

Elaborazione grafica di Tab.4.



Scarica  
lo studio

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES: Efficacia nella condropatia femoro-rotulea

BACKGROUND

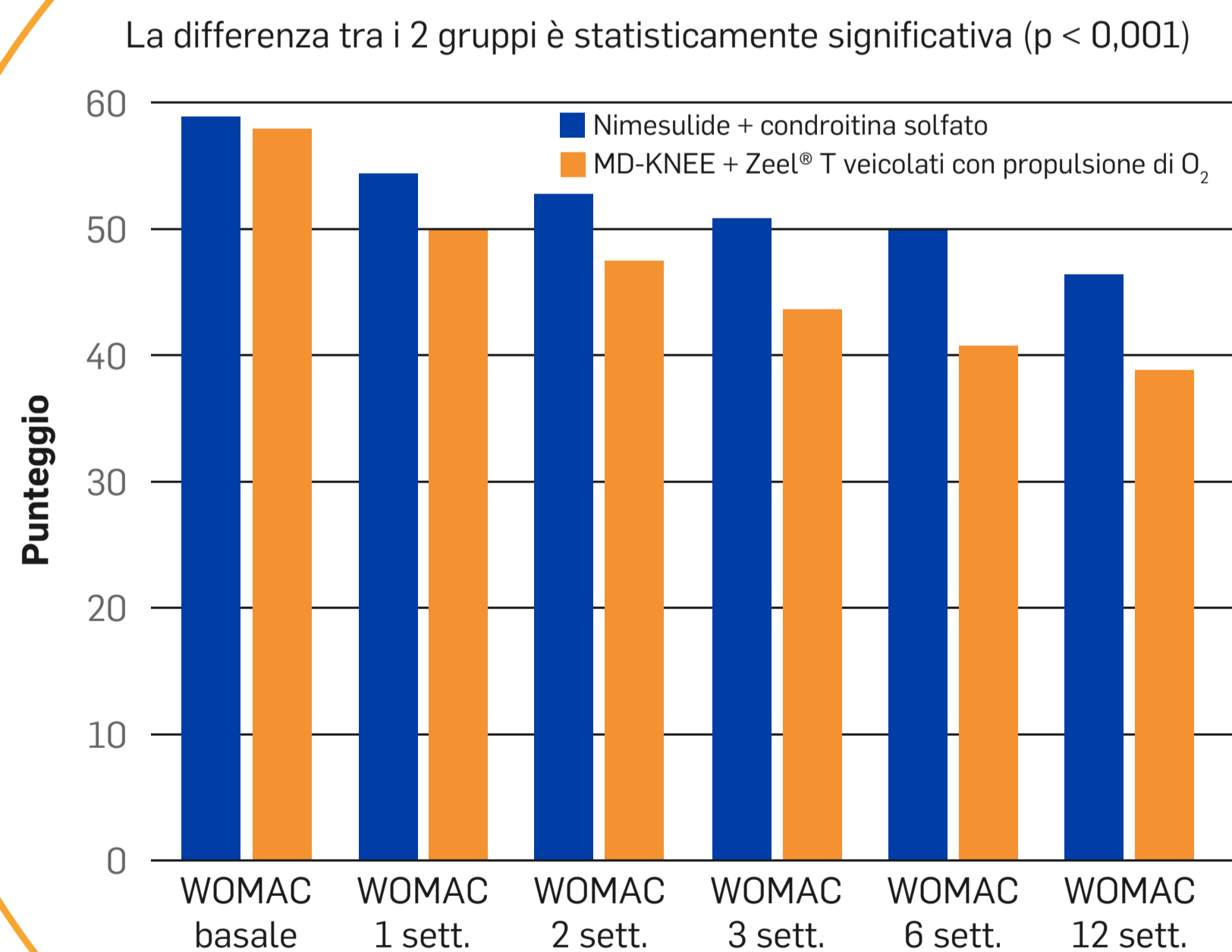
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

**Riduzione del punteggio WOMAC** per dolore, rigidità e funzionalità degli arti inferiori superiore con MD-KNEE + Zeel® T veicolati con propulsione di O<sub>2</sub> rispetto a nimesulide + condroitinsolfato

**Differenze progressive del WOMAC medio nei 2 Gruppi di pazienti**



**Il miglioramento del quadro clinico-funzionale è più immediato** nei pazienti trattati con MD-KNEE + Zeel® T veicolati con propulsione di O<sub>2</sub>.

*Studio controllato, randomizzato su 40 pazienti con condropatia femoro-rotulea. 20 pazienti hanno ricevuto giornalmente nimesulide + condroitinsolfato, gli altri 20 pazienti hanno ricevuto una somministrazione settimanale di MD-KNEE + Zeel® T, veicolati con propulsione di O<sub>2</sub>. Le valutazioni di efficacia sono state effettuate prima dell'inizio del trattamento e a 1, 2, 3, 6 e 12 settimane dalla prima somministrazione.*

WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Elaborazione grafica di Tab.7.



Scarica  
lo studio

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES:

## Efficacia nella condropatia femoro-rotulea

BACKGROUND

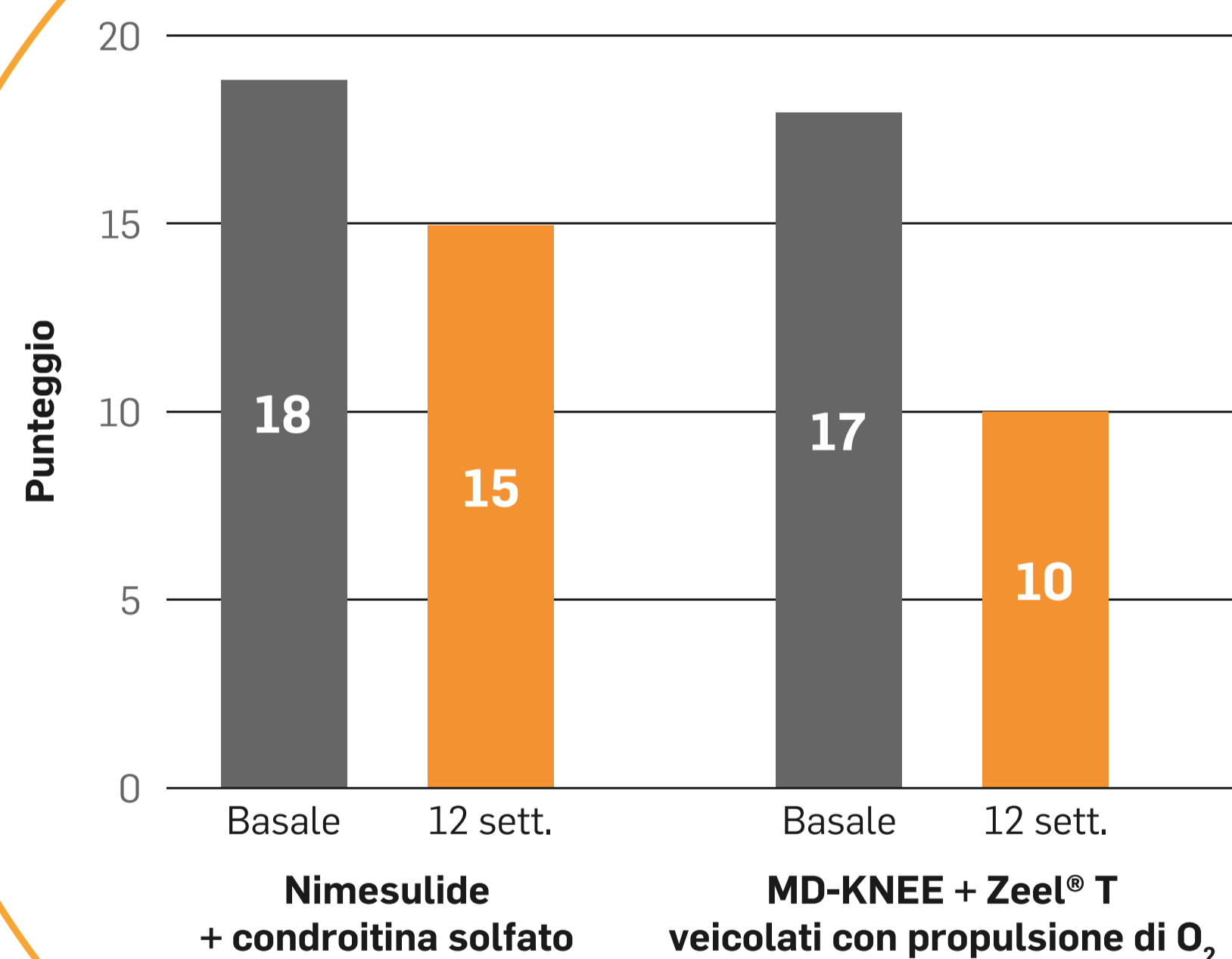
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

### Riduzione della limitazione funzionale superiore con MD-KNEE + Zeel® T veicolati con propulsione di O<sub>2</sub> rispetto a nimesulide + condroitinsolfato

#### Indice di Lequesne prima e dopo 12 settimane di trattamento



La totale **assenza di effetti collaterali** registrata nei pazienti del gruppo trattato con **MD-KNEE + Zeel® T** veicolati con propulsione di O<sub>2</sub> e l'utilizzo di una **terapia non invasiva, non dolorosa e molto agevole** (un solo trattamento/settimana) ha consentito una **migliore accettazione ed una spesa economica sicuramente più vantaggiosa.**

*Studio controllato, randomizzato su 40 pazienti con condropatia femoro-rotulea. 20 pazienti hanno ricevuto giornalmente nimesulide + condroitinsolfato, gli altri 20 pazienti hanno ricevuto una somministrazione settimanale di MD-KNEE + Zeel® T, veicolati con propulsione di O<sub>2</sub>. Le valutazioni di efficacia sono state effettuate prima dell'inizio del trattamento e a 1, 2, 3, 6 e 12 settimane dalla prima somministrazione.*

Elaborazione grafica da testo.



Scarica  
lo studio

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES:

## Analisi costo-efficacia nella gonartrosi

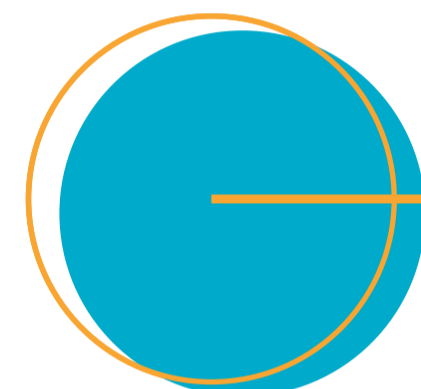
BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

**Risparmio di 110,00 €** per l'intero ciclo di trattamento **con MD-KNEE rispetto all'acido ialuronico**



### Risultati dell'analisi di minimizzazione dei costi

Parametri	A	B
	MD-Knee	SUPARTZ®
Dose per somministrazione	4 mL	2,5 mL
Costo per somministrazione	€ 15,00	€ 37,00
N. somministrazioni totali	5	5
Costo medio di trattamento	€ 75,00	€ 185,00
<b>Differenza (A-B)</b>	<b>- € 110,00</b>	

**MD-KNEE rappresenta un'opzione più efficiente** rispetto a un acido ialuronico di medio peso molecolare come SUPARTZ®, in quanto, a parità di tossicità e di efficacia, **determina un minore costo medio di trattamento lungo un orizzonte temporale di 6 mesi.**

*Analisi di minimizzazione dei costi finalizzata a confrontare, lungo un orizzonte di sei mesi, il beneficio e il costo di trattamento associati a MD-KNEE rispetto a SUPARTZ® nella prospettiva ospedaliera.*

*Elaborazione grafica di Tab.2.*



Scarica  
lo studio

# PRINCIPALI INDICAZIONI DEI GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD



## CAVIGLIA/PIEDE

### PATOLOGIE

### GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

#### *Patologie osteo-articolari*

Artrosi

MD-SMALL JOINTS +

Dolore dell'articolazione metatarso-falangea

MD-SMALL JOINTS +

#### *Patologie dei tessuti molli*

Tendinite/tendinosi dell'Achilleo

MD-TISSUE +

Lesione/infiammazione capsulo-legamentosa laterale e mediale

MD-TISSUE +

Tendinopatia tibiale anteriore

MD-TISSUE +

Tendinopatia tibiale posteriore

MD-TISSUE +

Tedinopatia dei peronei

MD-TISSUE +

Fascite plantare e spina calcaneare

MD-TISSUE +

Borsite retro-calcaneare

MD-TISSUE +

Neuroma di Morton

MD-NEURAL +

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES: Efficacia nella fascite plantare

BACKGROUND

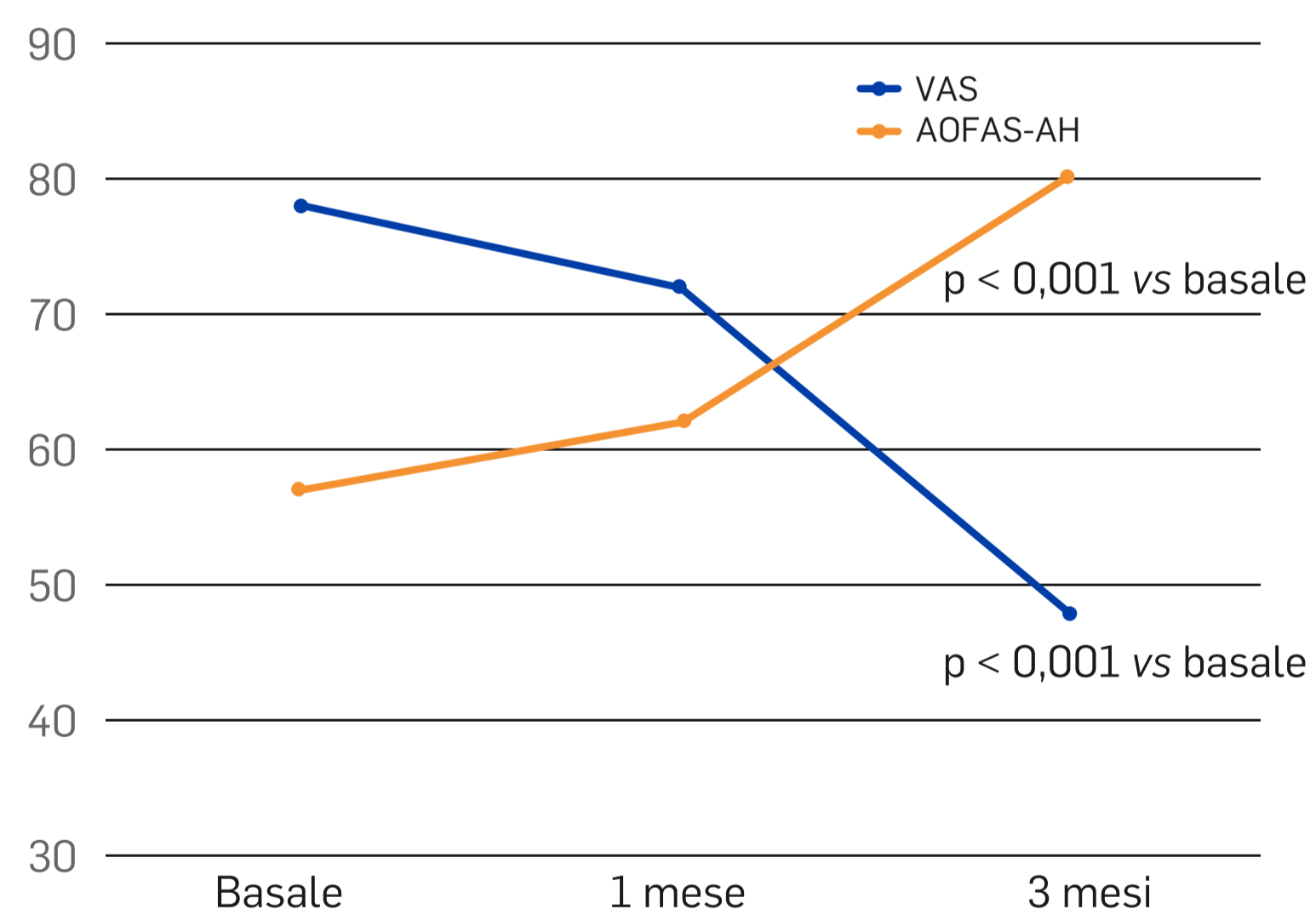
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
EMD

DISTRETTI  
CORPOREI  
EMD

**Miglioramento statisticamente significativo del dolore e della funzionalità dopo il trattamento iniettivo con collagene tipo I di derivazione suina**

**Scala VAS e punteggio AOFAS-AH a 1 mese e 3 mesi di follow-up**



- **Non sono stati riportati eventi avversi** nè durante, nè dopo il trattamento.
- Poiché **il collagene è una proteina strutturale della fascia plantare**, il **trattamento iniettivo** ha un **effetto non solo curativo, ma è anche in grado di ripristinare la funzione naturale del tessuto**. Inoltre, **stimola la sintesi, la maturazione e la secrezione del collagene endogeno, favorendo così la riparazione della fascia plantare**.

*Studio pilota, prospettico, osservazionale su 10 runners amatoriali con fascite plantare da almeno 6 mesi, trattati con iniezioni ecoguidate di collagene tipo I di derivazione suina, una volta a settimana per 4 settimane. I pazienti sono stati valutati al basale, a 1 mese e a 3 mesi dopo l'ultima infiltrazione.*

VAS = Visual Analogue Scale  
AOFAS-HF = American Orthopedic Foot Ankle Society - Hind Foot

*Elaborazione grafica di Fig.1.*



Scarica  
lo studio



# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES: Efficacia nelle tendinopatie dell'Achilleo

BACKGROUND

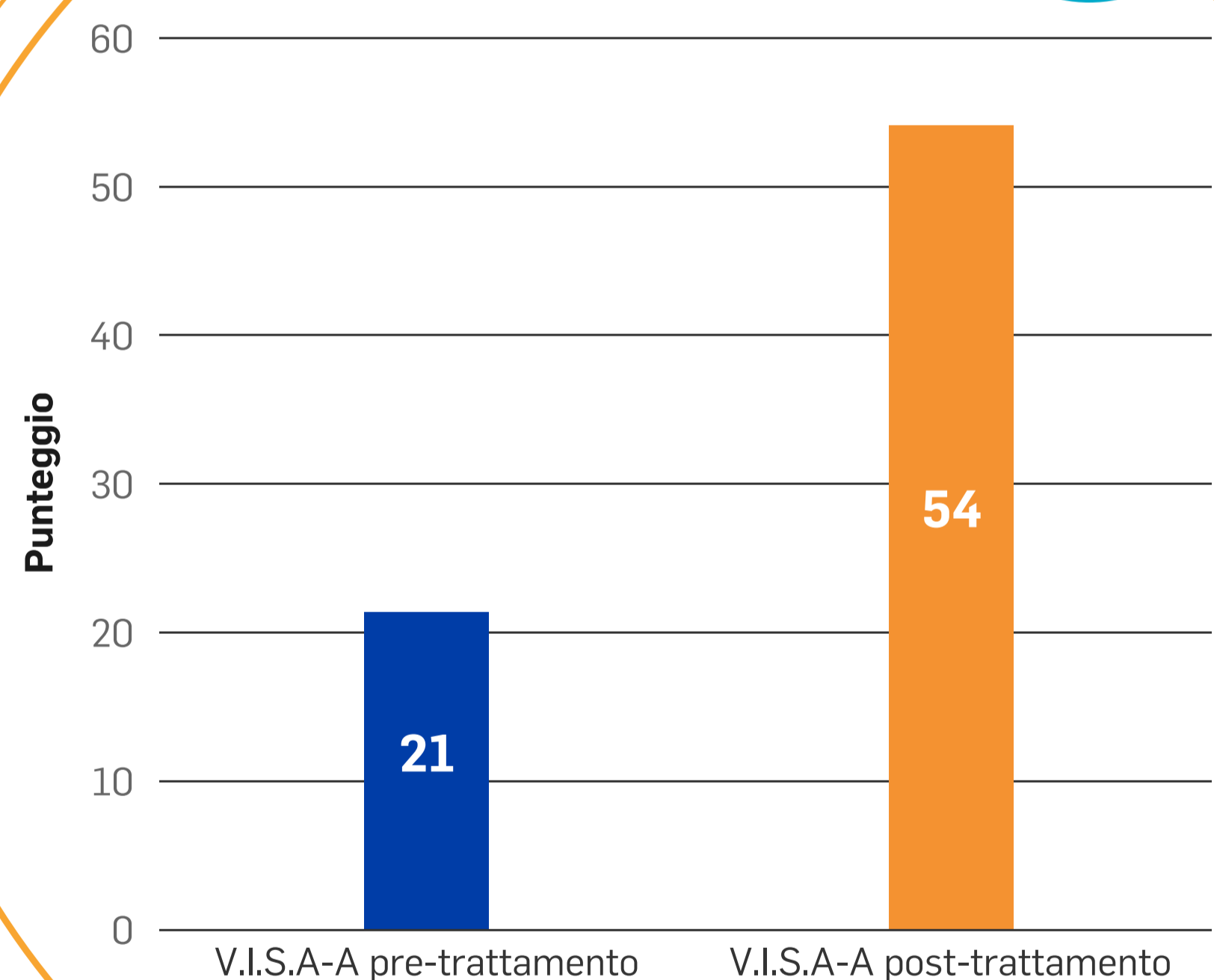
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

## Miglioramento della funzionalità dopo il trattamento iniettivo con **Collagen MD**

### Questionario V.I.S.A.-A pre- e post-trattamento



- L'efficacia sul dolore è stata **piuttosto rapida**.
- I pazienti sono stati sottoposti a controllo ecografico **alla fine del trattamento** evidenziando il **riassorbimento dei segnali di flogosi**.
- Tutti i pazienti hanno **ridotto** in modo importante il **consumo di farmaci convenzionali**.
- **Nessuno** ha riportato **alcun effetto collaterale** dopo la somministrazione.

*Studio su 27 pazienti con tendinopatie dell'Achilleo mono e/o bilaterali di cui 11 casi di tendinite con essudato documentato ecograficamente. Ai pazienti sono state somministrate infiltrazioni locali di Collagen MD a cadenza bisettimanale per 5 settimane consecutive. Il questionario dedicato è stato somministrato alla prima visita ed alla fine del trattamento.*

VISA-A = Victorian Institute of Sport Assessment – Achilleus

Elaborazione grafica da testo.



# PRINCIPALI INDICAZIONI DEI GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD



## COLONNA - TRATTO CERVICALE

### PATOLOGIE

### GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

Osteoartrosi cervicale

MD-NECK +

Cervicalgia secondaria a *trigger point* muscolari

MD-NECK + + MD-MUSCLE +

Torcicollo

MD-MUSCLE + o MD-NEURAL +

Cervicalgia muscolo-tensiva

MD-MUSCLE +

Colpo di frusta

MD-NECK + + MD-NEURAL +

Cervicalgia da vizi posturali

MD-NECK + + MD-MUSCLE +

Alterazioni dell'asse cervicale  
(sindrome delle faccette articolari)

MD-NECK +

Sindrome dei legamenti spinali cervicali

MD-NECK + + MD-NEURAL +

Radicolonevriti cervicali

MD-NECK + + MD-NEURAL +

# PRINCIPALI INDICAZIONI DEI GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD



## COLONNA - TRATTO DORSALE

### PATOLOGIE

### GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

Osteoartrosi dorsale

MD-THORACIC +

Dorsalgie secondarie a scoliosi

MD-MUSCLE + + MD-NEURAL +

Dorsalgie secondarie a *trigger point* dei muscoli dorsali

MD-MUSCLE +

Algie secondarie a osteofitosi della colonna dorsale

MD-NEURAL + + MD-LUMBAR +

Dorsalgie secondarie a osteoporosi

MD-NEURAL + + MD-MUSCLE +

Alterazioni dell'asse dorsale  
(sindrome delle faccette articolari costo-vertebrali)

MD-LUMBAR +

Sindrome dei legamenti spinali dorsali

MD-TISSUE +

Radicolo-nevriti dei nervi spinali dorsali

MD-NEURAL +

# PRINCIPALI INDICAZIONI DEI GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD



## COLONNA - TRATTO LOMBARE

### PATOLOGIE

### GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

Osteoartrosi lombare e lombo-sacrale

MD-LUMBAR +

Osteofitosi dei segmenti della colonna lombare

MD-LUMBAR +

Lombalgia secondaria a *trigger point* muscolo-tendinei

MD-LUMBAR + + MD-MUSCLE +

Lombalgia da vizi posturali

MD-LUMBAR + + MD-MUSCLE + o MD-NEURAL +

Alterazioni meccaniche dell'asse lombare e lombosacrale

MD-LUMBAR +

Sindrome dei legamenti spinali lombari e lombosacrali

MD-LUMBAR + + MD-TISSUE +

Sindrome sacro-iliaca

MD-LUMBAR + + MD-NEURAL +

Radicolo-nevriti dei nervi spinali lombari e lombosacrali

MD-LUMBAR + + MD-NEURAL +

Sciatalgia

MD-ISCHIAL + + MD-NEURAL +

Lombo-sciatalgia

MD-ISCHIAL + o MD-LUMBAR + + MD-NEURAL +

Sciatalgia dopo intervento di ernia discale L4-L5, L5-S1

MD-LUMBAR + + MD-NEURAL +

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES:

Efficacia nel dolore vertebrale <sup>(1-4)</sup>

BACKGROUND

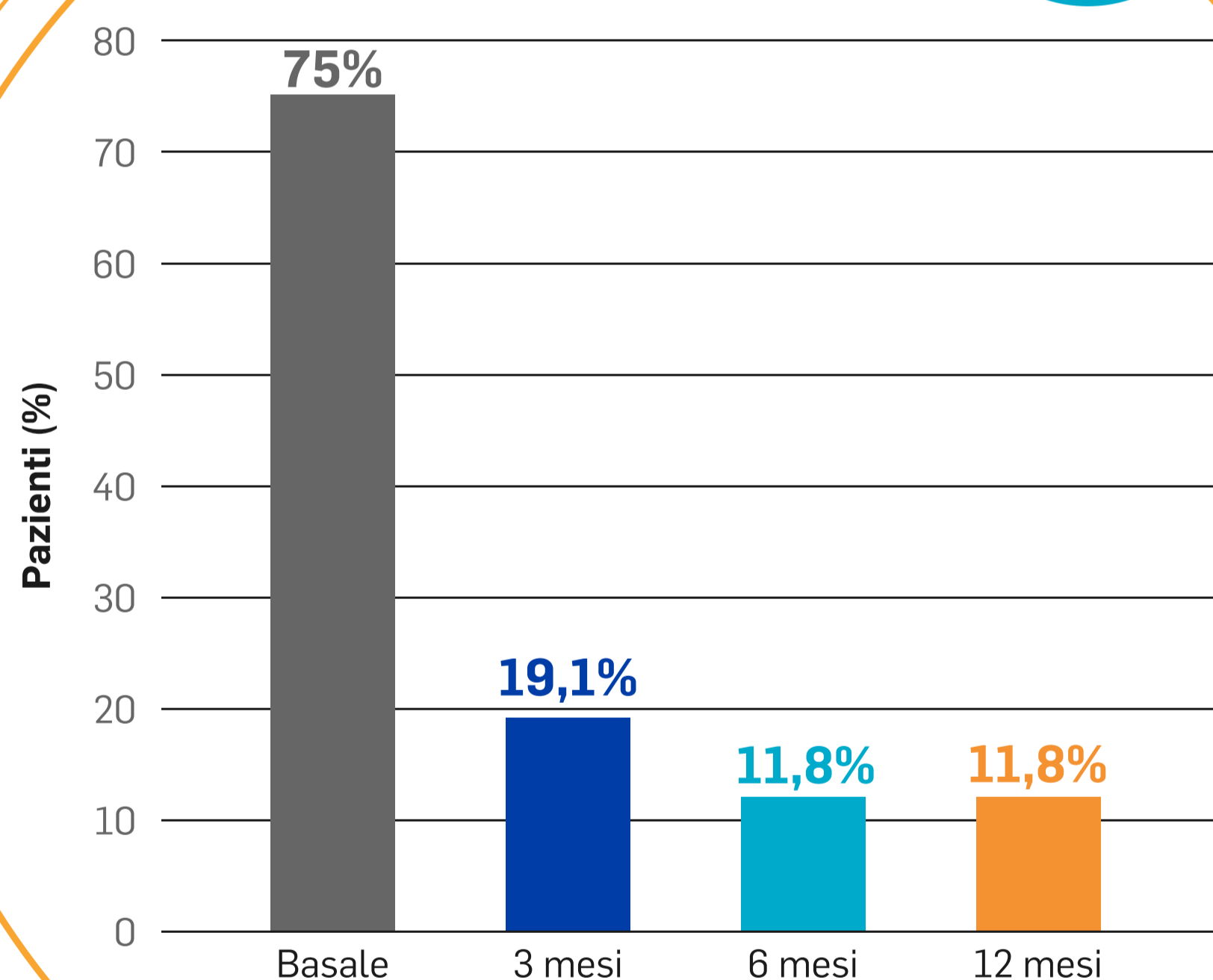
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

**Riduzione del dolore** dopo il trattamento iniettivo con **MD-LUMBAR** associato a terapia manipolativa e agopuntura <sup>(1)</sup>

**Pazienti con dolore severo a 3, 6 e 12 mesi dopo l'ultimo trattamento <sup>(1)</sup>**



- **Il 57,9%** dei pazienti **con sintomatologia algica della colonna presentava UAT** (*lumbar-myalgia syndrome cell-periosteum-spinal-segmental*) prima del trattamento; tale percentuale si è ridotta al **36,8% dopo 12 mesi**.
- **Disordini funzionali della cerniera lombo-sacrale** sono stati riscontrati nel **46,2% dei casi alla prima visita, nel 30,8% dopo 3 e 6 mesi e nel 38,5% dopo 12 mesi**. <sup>(1,2)</sup>

*Studio osservazionale su 60 pazienti con disturbi vertebrali da almeno 6 mesi, non responsivi alle terapie farmacologiche e fisiche. I pazienti sono stati trattati con cicli di 3 settimane consecutive di terapia manipolativa, agopuntura e MD-LUMBAR una volta a settimana per 10 settimane. Gli effetti sono stati valutati 3, 6 e 12 mesi dopo l'ultimo trattamento. <sup>(1,2)</sup>*

Elaborazione grafica da testo di (1).



Scarica  
lo studio

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES:

Efficacia nella lombalgia <sup>(1,2)</sup>

BACKGROUND

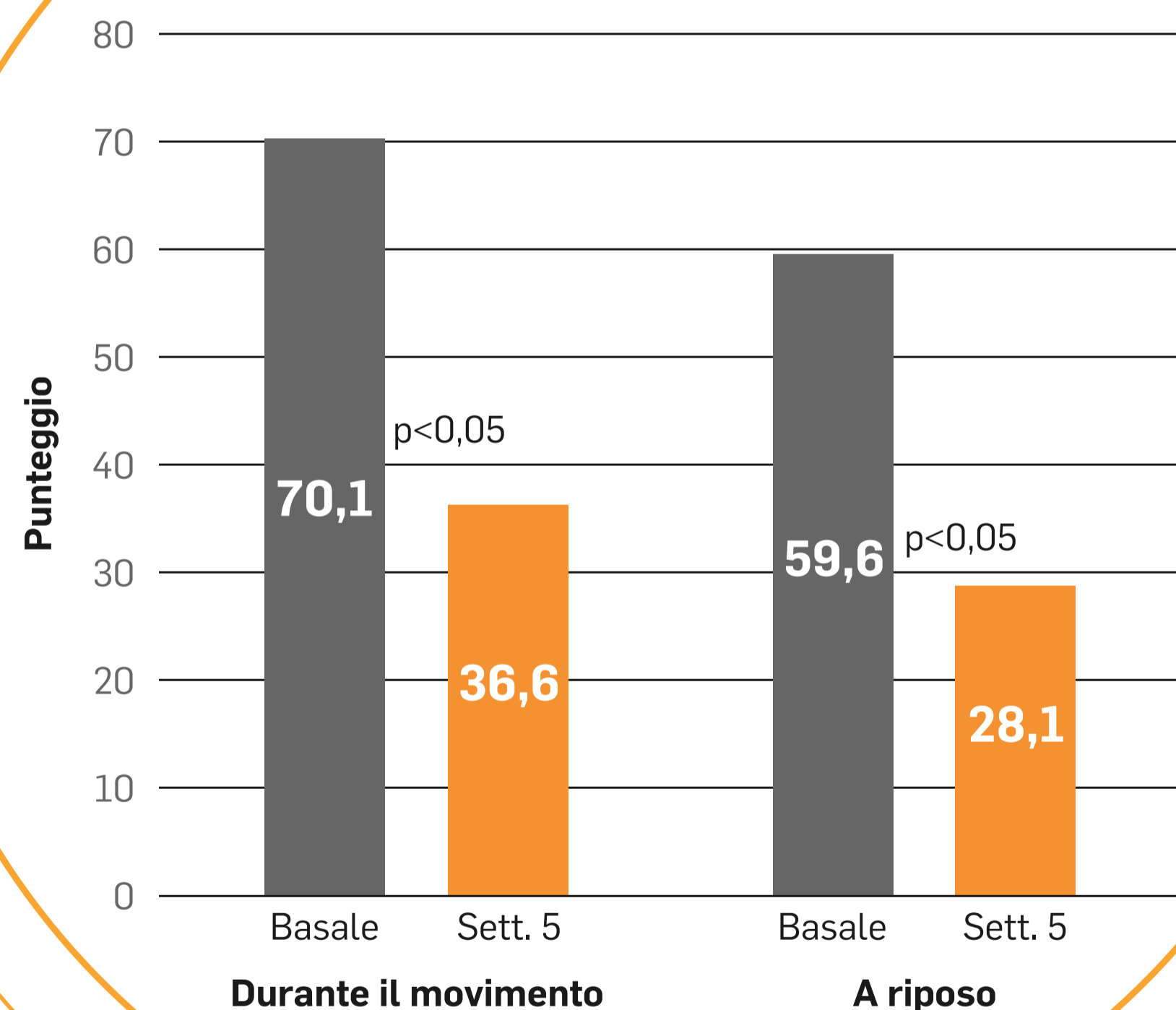
SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

**Riduzione del dolore durante il movimento e a riposo** dopo il trattamento iniettivo con **MD-LUMBAR + MD-MUSCLE + MD-NEURAL <sup>(1)</sup>**

**Scala VAS al basale e alla 5<sup>a</sup> settimana  
(2 settimane dopo l'ultima infiltrazione) <sup>(1)</sup>**



Studio monocieco su 100 pazienti con dolore lombare acuto. 75 pazienti sono stati trattati con iniezioni di MD-MUSCLE (1 ml) + MD-LUMBAR (2 ml) + MD-NEURAL (1 ml) in 8 punti predefiniti (0,5 ml in ciascun punto). 25 pazienti sono stati trattati con 4 ml di me-socaina 1% negli stessi 8 punti predefiniti (gruppo controllo). Sono state effettuate 5 applicazioni (2/settimana nelle prime 2 settimane, a seguire l'ultima). La valutazione del risultato primario è avvenuta alla 5<sup>a</sup> settimana, 2 settimane dopo l'ultima infiltrazione. <sup>(1)</sup>

VAS = Visual Analogue Scale

Elaborazione grafica da testo di (1).



Scarica  
lo studio

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES: Efficacia nella lombalgia <sup>(1,2)</sup>

BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

- Il **solievo dal dolore** è stato relativamente veloce, **inferiore alle 2 settimane**. <sup>(1)</sup>
- L'**efficacia analgesica** dei Collagen MDs **non è risultata inferiore a quella della mesocaina**. <sup>(1)</sup>
- La **tollerabilità** del trattamento è **molto buona**. <sup>(1)</sup>
- Il trattamento con **infiltrazioni di Collagen MDs** rappresenta un **intervento molto più fisiologico in una terapia a lungo termine** rispetto al trattamento con anestetici locali che inducono solo un effetto temporaneo. <sup>(1)</sup>
- L'**effetto** dell'applicazione locale del collagene è di tipo **strutturale, funzionale, analgesico e antiossidante**. <sup>(2)</sup>
- I Medical Devices rappresentano una **nuova strategia nel trattamento del dolore**, basata sul **rinforzo della matrice di collagene** sottostante le strutture dell'Apparato muscolo-scheletrico (*bio-scaffold*) e sugli **effetti analgesici e antiossidanti** di questi prodotti. <sup>(2)</sup>

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES:

## Efficacia nella lombalgia

BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

### CASO 1

- Femmina, 26 anni, praticante Equitazione, disciplina Salto Ostacoli.
- Nel Giugno 2014 **caduta in gara, durante un salto**, a causa di un errore tecnico.
- La paziente accusa **intenso dolore lombare che nei giorni successivi si aggrava**, fino alla cessazione dell'attività sportiva.
- **RMN negativa per ernie discali.**
- La paziente viene trattata con **terapia manuale e torna ad allenarsi** dopo due sedute.
- Residuando un **dolore/fastidio di fondo, a distanza di un mese**, l'atleta accetta di **integrare la terapia manuale con la terapia infiltrativa** con Guna Collagen Medical Devices, **MD-LUMBAR + MD-MATRIX** 2 sedute/settimana per 2 settimane consecutive; in seguito 1 seduta/settimana per 6 settimane consecutive.
- **Dopo 3 applicazioni si assiste a completa remissione del dolore**; la paziente comunque conclude il ciclo di terapia.

L'infiltrazione loco-regionale di **MD-LUMBAR + MD-MATRIX** ha indotto la **deposizione di fibre di collagene nell'area danneggiata**, portando così la paziente alla **completa guarigione**.



Scarica  
lo studio



# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES:

## Efficacia nella lombalgia

BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

### CASO 2

- Maschio, 28 anni, praticante Calcio nel ruolo di attaccante.
- Nel Settembre 2014 si verifica un **blocco lombare acuto** dopo una sessione di allenamento di preparazione atletica in palestra, con immediata cessazione dell'attività sportiva.
- Trattamento con **FANS per 5 giorni** prescritto dal medico della squadra: **3 sedute osteopatiche + 8 applicazioni di Tecarterapia.**
- Il calciatore **torna agli allenamenti dopo 15 giorni**, benché non completamente ristabilito.
- **Peggioramento della sintomatologia**; la RMN evidenzia **“modesta protrusione discale in sede posteriore mediana L4-L5 e L5-S1”**. Non sono presenti ernie discali.
- Si procede con **trattamento in allungamento muscolare** per ischio-crurali, intra- ed extrarotatori, ileopsoas + **terapia infiltrativa con MD-LUMBAR + MD-MUSCLE + MD-MATRIX** alla frequenza di 3 sedute/settimana per 1 settimana; 2 sedute/settimana per 2 settimane consecutive; 1 seduta/settimana per 5 settimane consecutive.
- **Dopo 3 applicazioni il paziente torna gradualmente agli allenamenti; dopo 7 applicazioni (3 settimane) gioca una partita per tutti i 90 minuti. Permangono “fastidi” nei primi movimenti del mattino fino alla 9ª seduta.**

La sola terapia manipolativa vertebrale non era stata sufficiente a rimuovere la causa primaria del blocco lombare; con conseguente amplificazione della lesione. La terapia in allungamento muscolare è finalizzata al recupero biomeccanico vertebrale; **la terapia infiltrativa con MD-LUMBAR + MD-MATRIX + MD-MUSCLE ha permesso di neutralizzare le concomitanti infiammazioni e degenerazioni discali.**



Scarica  
lo studio

# MODALITÀ D'USO DEI GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

BACKGROUND

SOLUZIONI  
TERAPEUTICHE

COLLAGENE  
E MD

DISTRETTI  
CORPOREI  
E MD

- I Guna Collagen Medical Devices si presentano in **flaconcini da 2 ml** per uso **intradermico, sottocutaneo, periarticolare, intrarticolare e intramuscolare** (trigger points muscolari).
- I Guna Collagen MD **possono essere utilizzati da soli o in associazione con altri MDs** (2-3 flaconcini nella stessa siringa), secondo necessità specifiche del paziente, o a **supporto di terapie iniettive convenzionali locali**.
- I Guna Collagen MD **possono essere utilizzati anche in *overlapping* terapeutico, quando il paziente è in terapia con cortisonici, FANS e/o condroprotettori (non nella stessa siringa) e non trovano controindicazioni** qualora il paziente, **durante il trattamento**, fosse sottoposto a **cicli di terapia manipolativa o di altre terapie fisiche** (agopuntura, elettroagopuntura, shiatsu, massofisiokinesiterapia, ecc.), **strumentali** (magnetoterapia, ultrasuonoterapia, laserterapia, elettroterapia, OOT, onde d'urto, ecc.) o **termiche**.



Scarica  
lo studio

# BIBLIOGRAFIA

- Ansok CB., Muh SJ. Orthopedic Research and Reviews 2018; 10: 9-18
- Bernardini G. La Med Biol 2018; 2: 15-23
- Boshnakov D. La Med Biol 2013; 2: 11-12
- Brunato F. La Med Biol 2021; 3: 3-12
- Butler DL. et al. J Biomech Eng 2000; 122 (6): 570-575
- Campbell KA. et al. Arthroscopy 2015; 31 (10): 2036-45.e14
- Castagna A. et al. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 2015; 41: 6-14
- Chattopadhyay S. Raines RT. Biopolymers 2014; 101: 821-833
- Corrado B. et al. Muscles, Ligaments and Tendons Journal 2019; 9 (4): 584-589
- Corrado B. et al. Oxford Medical Case Reports 2020; 11: 408-410
- Corrado B. et al. Journal of Human Sport and Exercise 2020; 15 (3proc): S793-S805
- Deshmukh SN. et al. J Oral Maxillofac Pathol 2016; 20 (2): 276-283
- DiStefano JG., Pinney S. Semin Arthro 2010; 21: 218-222
- Dolore muscolare (mialgia). <https://www.my-personaltrainer.it/salute/dolore-muscolare-mialgia.html>
- Epicentro Istituto Superiore di Sanità. <https://www.epicentro.iss.it/muscolo-scheletriche/>
- Feninno D. Bonacina A. La Med Biol 2017; 2: 37-42
- Fernandes L. et al. Ann Rheum Dis 2013; 72: 1125-1135
- Ferreira AM. et al. Acta Biomaterialia 2012; 8 (9): 3191-3200
- Ganesan VV. et al. Biophysical Chemistry 2018; 240: 15-24
- Giovannangeli F. et al. Physiological Regulating Medicine 2016-2017; 31-32
- Godek P. et al. ISIAT 2021
- Hauser RA., Dolan EE. Journal of Prolotherapy 2011; 3 (4): 836-846
- Jordan KM. et al. Ann Rheum Dis 2003; 62: 1145-1155
- Lazzaro F. La terapia infiltrativa nell'Apparato locomotore, 41
- Mariconti P. Physiological Regulating Medicine 2016-2017; 39-40
- Martin Martin LS. et al. BMC Musculoskelet Disord 2016; 17: 94
- Massoud EIE. World J Orthop 2013; 4(4): 229-240
- Massullo C. La Med Biol 2017; 2: 45-50
- MD-HIP. IFU
- MD-ISCHIAL. IFU
- MD-KNEE. IFU
- MD-LUMBAR. IFU
- MD-MATRIX. IFU
- MD-MUSCLE. IFU
- MD-NECK. IFU
- MD-NEURAL. IFU
- MD-POLY. IFU
- MD-SHOULDER. IFU
- MD-SMALL JOINTS. IFU
- MD-THORACIC. IFU
- MD-TISSUE. IFU
- Migliore A. et al. La Med Biol 2013/2; 13
- Migliore A. Ravasio R. AboutOpen 2020; 7(1): 16-20
- Milani L. La Med Biol 2010; 3: 3-15
- Milani L. La Med Biol 2013; 2: 3-18
- Milani L. La Med Biol 2019; 2: 3-18
- Milano E. La Med Biol 2013; 4: 15-20
- Milano E. Physiological Regulating Medicine 2020; 39-44
- Milano E. La Med Biol 2021/1; 25-29
- Nestorova R. et al. Physiological Regulating Medicine 2012; 37-39
- Ottaviani M. La Med Biol 2014; 3: 11-21
- Pavelka K. et al. La Med Biol 2012; 4: 13-17
- Pavelka K. et al. Physiol Res 2019; 68 (Suppl. 1): S65-S74
- Posabella G. La Med Biol 2011; 3: 3-11
- Ramonda R. et al. Artrosi: aspetti epidemiologici, clinici e classificativi. Rheumalab. <https://www.rheumalab.it/site/artrosi-aspetti-epidemiologici-clinici-e-classificativi>
- Randelli F. Cells 2020; 9 (12): 2641
- Randelli PS. GIOT 2010; 36: 211-222
- Raychev I. Movement Disorders Bulgaria 2013/2; 28-32
- Reshkova V. et al. Physiological Regulating Medicine 2016-2017; 27-29
- Ruiu DE. Advanced Therapies 2012; 1: 30-39
- Silvipriya KS. et al. Journal of Applied Pharmaceutical Science 2015; 5 (03): 123-127
- Staňa J. Physiological Regulating Medicine 2016-2017; 19-20
- Strategia nazionale «Malattie muscolo-scheletriche» 2017-2022. Elaborato ed edito dalla Lega svizzera contro il reumatismo (LSR). Disponibile online su [https://www.rheumaliga.ch/assets/doc/CH\\_Dokumente/ueber-uns/Strategia\\_nazionale\\_Mallatie\\_musculo-scheletriche\\_Versione\\_breve.pdf](https://www.rheumaliga.ch/assets/doc/CH_Dokumente/ueber-uns/Strategia_nazionale_Mallatie_musculo-scheletriche_Versione_breve.pdf)
- Verzàr F. International Review of Connective Tissue Research 1964; 2: 243-300
- Zocco R. et al. Physiological Regulating Medicine 2012; 41
- Zurita Uroz N. Physiological Regulating Medicine 2016-2017; 15-17

# POP-UP DI APPROFONDIMENTO

Codice interno: 7SM010

Ente Certificatore Bureau Veritas.

Le informazioni contenute sono esclusivamente rivolte agli operatori professionali.



## CARATTERISTICHE DEL COLLAGENE DEI GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

- Il **tropocollagene** presente nei Guna Collagen Medical Devices fornisce un **supporto meccanico** che rappresenta un'efficace **impalcatura naturale di sostegno (*bio-scaffold*)** <sup>(1)</sup>
- La sua **efficacia** può essere **riconosciuta nell'induzione della sintesi endogena del collagene da parte dei fibroblasti**
- I **fibroblasti** generano ed esercitano **forze sulla matrice extracellulare durante la riparazione**. Queste forze si esplicano nella contrazione dei fibroblasti **essenziali per la riparazione del danno**. Un livello ottimale di capacità contrattile dei fibroblasti è necessario per facilitare i processi riparativi e ridurre la formazione di cicatrici. <sup>(2)</sup>

1. Milani L. La Med Biol 2010; 3: 3-15

2. Massoud EIE. World J Orthop 2013; 4(4): 229-240



## EFFETTI DI MD-TISSUE SU TENOCITI UMANI IN COLTURA: *STUDIO IN VITRO*

L'aggiunta di **MD-TISSUE** a una coltura di tenociti umani produce effetti su:

- **aumento dei livelli di collagene di tipo I**
- **stimolazione della migrazione dei tenociti per la riparazione della ferita**, mediata da un *input* meccanico
- **miglioramento del legame dei tenociti alla matrice extracellulare e della capacità di formare adesioni focali più efficienti** per favorire la migrazione cellulare

**MD-TISSUE**, agendo da **scaffold meccanico**, potrebbe essere un **dispositivo medico efficace** per favorire la **guarigione dei tendini** nelle tendinopatie con un **approccio rigenerativo e riabilitativo**



Scarica  
lo studio



## ACIDO IALURONICO

- È un **lubrificante** della cavità articolare, che **agisce** esclusivamente nel **comparto intra-articolare**, prevalentemente nelle **grandi articolazioni** <sup>(1)</sup>
- Ha **media/alta viscosità lubrificante**, con azione di **viscoinduzione o viscosupplementazione** a seconda del peso molecolare <sup>(2-4)</sup>
- È efficace **nei casi di modesta e media gravità clinica** <sup>(1)</sup>
- **Effetti collaterali più frequenti** <sup>(5)</sup>
  - Dolore e risposta infiammatoria locale transitoria
- **Effetti collaterali meno frequenti** <sup>(5)</sup>
  - Reazioni allergiche

VS

## COLLAGENE DI TIPO I

- **Agisce** anche sulle strutture del **comparto extra-articolare (capsula, legamenti, tendini)** di **piccole, medie e grandi articolazioni** <sup>(1)</sup>
- **Rinforza gli elementi di sostegno articolari lassi** con **effetto rigenerativo e antalgico** <sup>(1,6)</sup>
- È efficace **non solo nei casi di modesta e media gravità clinica ma anche nei casi più gravemente compromettenti** la motricità del paziente <sup>(1)</sup>
- **Non ha proprietà di viscosupplementazione** come l'acido ialuronico <sup>(2-4)</sup>
- È **costituito da tre catene aminoacidiche alfa avvolte a tripla elica a formare una struttura proteica lineare**. Le sequenze proteiche della catena  $\alpha 1$  e della catena  $\alpha 2$  del collagene di tipo I di uomo e maiale presentano una omologia rispettivamente del 97% e del 94%.
- Ha funzione di **bio-scaffold** <sup>(7)</sup>
- **Privo di rischi per il paziente** <sup>(8)</sup>

1. Ottaviani M. La Med Biol 2014; 3: 11-21

2. Ganesan VV. et al. Biophysical Chemistry 2018; 240: 15-24

3. Ferreira AM. et al. Acta Biomaterialia 2012; 8 (9): 3191-3200

4. Campbell KA. et al. Arthroscopy 2015; 31 (10): 2036-45.e14

5. Lazzaro F. La terapia infiltrativa nell'Apparato locomotore, pag. 41

6. Hauser R.A., Dolan E.E. Journal of Prolotherapy 2011; 3 (4): 836-846

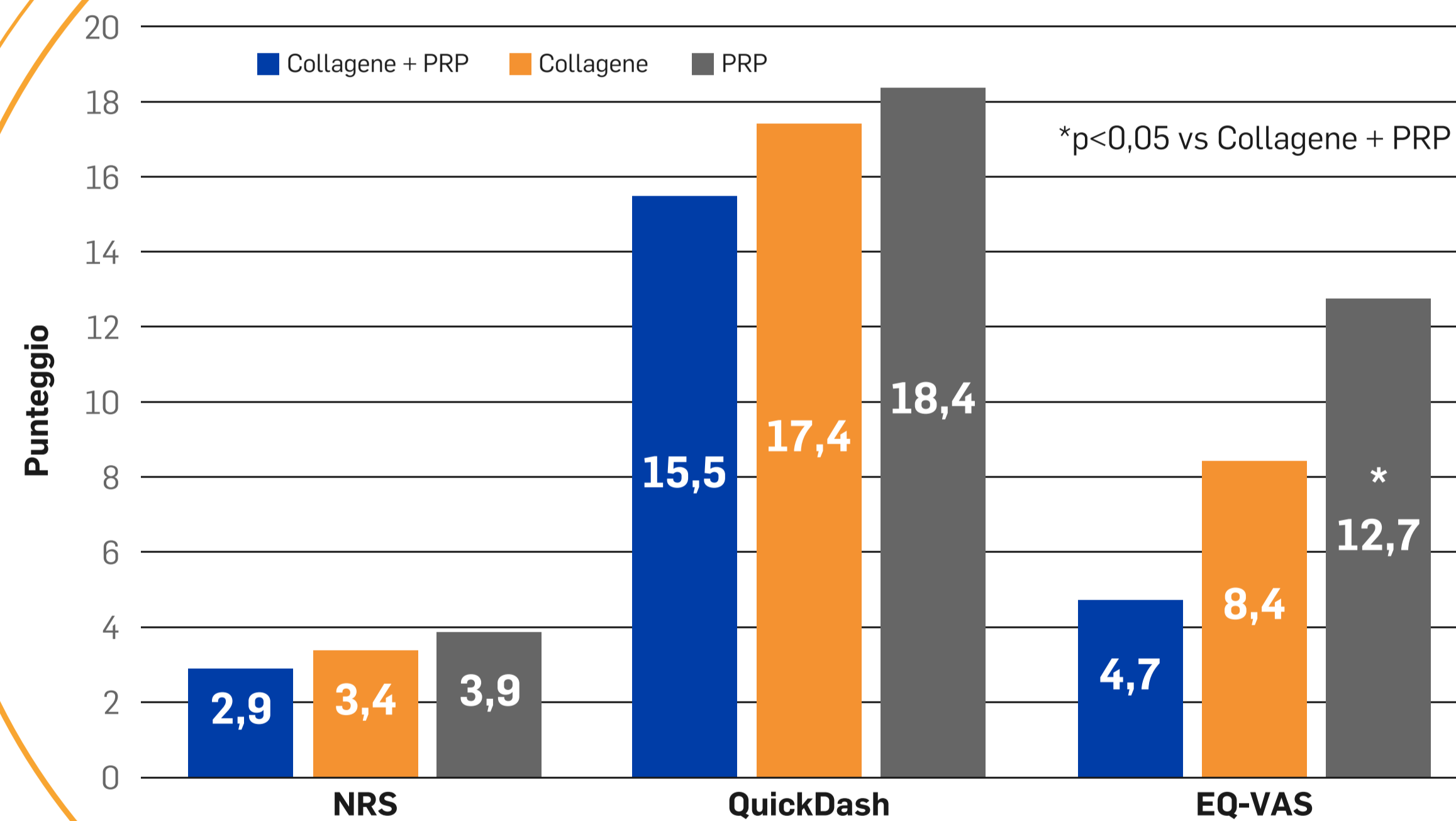
7. Randelli PS. GIOT 2010; 36: 211-222

8. Milani L. La Med Biol 2010; 3: 3-15



## NESSUNA DIFFERENZA TRA L'USO DEL COLLAGENE E DEL PRP DA SOLI O IN COMBINAZIONE NELLE LESIONI PARZIALI DELLA CUFFIA DEI ROTATORI

**Variazione media della scala NRS e dei questionari QuickDASH ed EQ-VAS tra il basale e la settimana 12 in base al trattamento**



Studio randomizzato, controllato, in aperto, condotto in un solo centro, a livello ambulatoriale su 90 pazienti con lesione parziale della cuffia dei rotatori confermata con esame ecografico (53% uomini; età media 53,8 anni), randomizzati a tre gruppi di trattamento:

- Gruppo A (n=30): collagene (3 fiale di MD-SHOULDER) + PRP (2 ml)
- Gruppo B (n=30): collagene (3 fiale di MD-SHOULDER)
- Gruppo C (n=30): PRP

Le infiltrazioni ecoguidate sono state praticate per 3 settimane consecutive. Tutti i pazienti hanno continuato la riabilitazione. Le valutazioni sono state fatte al basale, a 6, 12 e 24 settimane dopo l'ultima infiltrazione.

PRP = Plasma Ricco di Piastrine

NRS = Numeric Rating Scale

DASH = Disability of the Arm, Shoulder and Hand

EQ-VAS = EuroQol-Visual Analogue Scales

Elaborazione grafica da testo.



Scarica lo studio



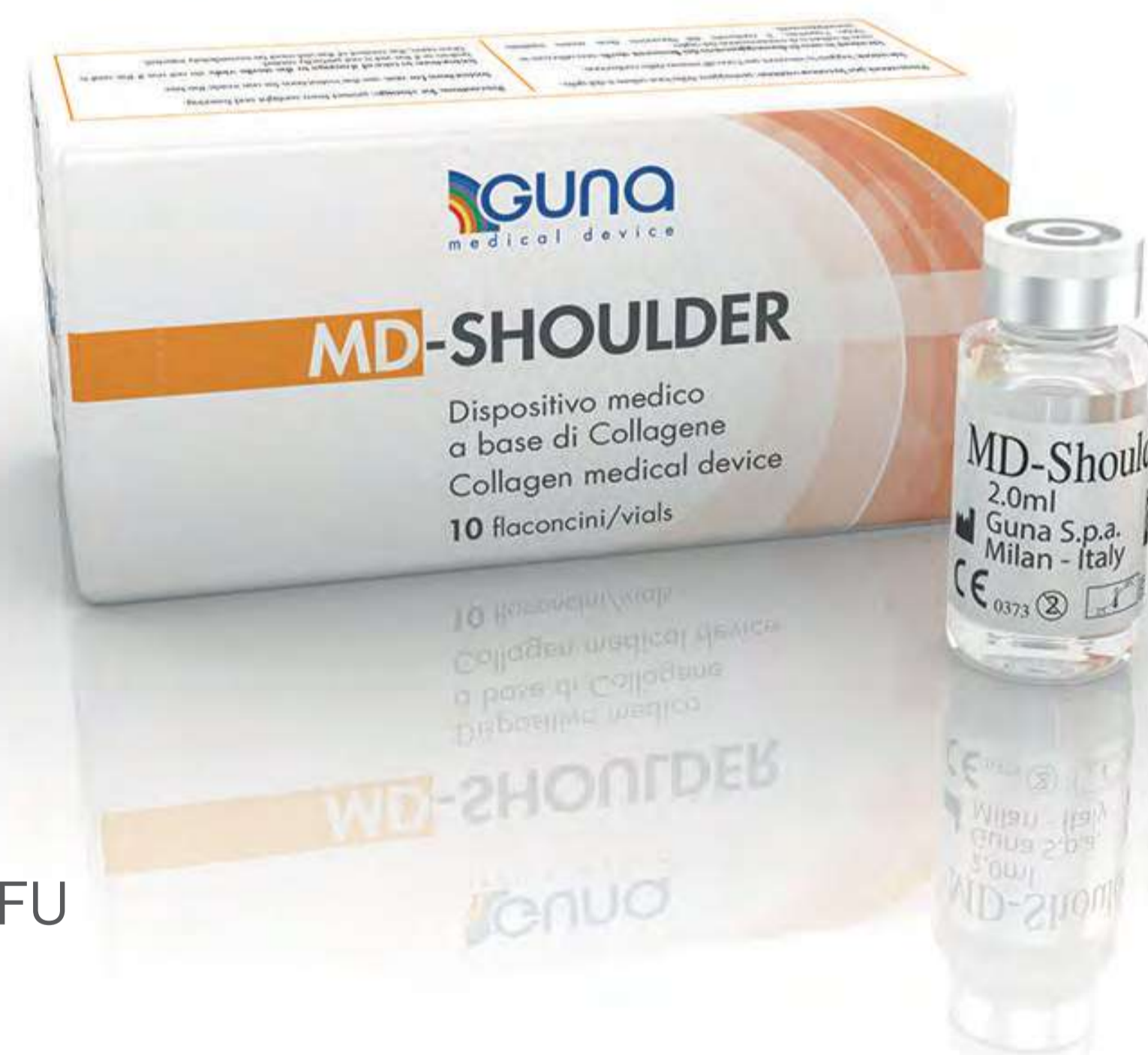
# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «ARTICOLARE»



### MD- SHOULDER

**Composizione:** Collagene di origine suina, Iris, NaCl, Acqua iniettabile.



- Efficace per ridurre il dolore e migliorare il movimento dell'articolazione della spalla



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

MD-SHOULDER. IFU

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «ARTICOLARE»



### MD- SHOULDER

**Composizione:** Collagene di origine suina, Iris, NaCl, Acqua iniettabile.



- Efficace per ridurre il dolore e migliorare il movimento dell'articolazione della spalla



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

MD-SHOULDER. IFU

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «ARTICOLARE»



### MD- HIP

**Composizione:** Collagene di origine suina, Fosfato di calcio, NaCl, Acqua iniettabile.



- Migliora la mobilità articolare dell'anca
- Sostiene le strutture muscolari periarticolari dell'anca
- Allevia il dolore localizzato o quello causato dal movimento dell'anca o da vizi posturali



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «ARTICOLARE»



### MD- HIP

**Composizione:** Collagene di origine suina, Fosfato di calcio, NaCl, Acqua iniettabile.



- Migliora la mobilità articolare dell'anca
- Sostiene le strutture muscolari periarticolari dell'anca
- Allevia il dolore localizzato o quello causato dal movimento dell'anca o da vizi posturali



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «ARTICOLARE»



### MD- KNEE

**Composizione:** Collagene di origine suina, Arnica, NaCl, Acqua iniettabile.



- Efficace per migliorare la mobilità ed il dolore del ginocchio

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «ARTICOLARE»



### MD- KNEE

**Composizione:** Collagene di origine suina, Arnica, NaCl, Acqua iniettabile.



- Efficace per migliorare la mobilità ed il dolore del ginocchio



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «ARTICOLARE»



### MD- SMALL JOINTS

**Composizione:** Collagene di origine suina, Viola, NaCl, Acqua iniettabile.



- Efficace per il miglioramento della mobilità delle piccole articolazioni e per la riduzione del dolore



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

MD-SMALL JOINTS. IFU

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «ARTICOLARE»



### MD- SMALL JOINTS

**Composizione:** Collagene di origine suina, Viola, NaCl, Acqua iniettabile.



- Efficace per il miglioramento della mobilità delle piccole articolazioni e per la riduzione del dolore



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

MD-SMALL JOINTS. IFU



# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «ARTICOLARE»



### MD - SMALL JOINTS

**Composizione:** Collagene di origine suina, Viola, NaCl, Acqua iniettabile.



- Efficace per il miglioramento della mobilità delle piccole articolazioni e per la riduzione del dolore



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

MD-SMALL JOINTS. IFU

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «ARTICOLARE»



### MD- LUMBAR

**Composizione:** Collagene di origine suina, Hamamelis virginiana, NaCl, Acqua iniettabile.



- Efficace per migliorare la mobilità articolare del segmento lombo-sacrale della colonna vertebrale



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

MD-LUMBAR. IFU

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «ARTICOLARE»



### MD- LUMBAR

**Composizione:** Collagene di origine suina, Hamamelis virginiana, NaCl, Acqua iniettabile.



- Efficace per migliorare la mobilità articolare del segmento lombo-sacrale della colonna vertebrale



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

MD-LUMBAR. IFU

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «ARTICOLARE»



### MD- LUMBAR

**Composizione:** Collagene di origine suina, Hamamelis virginiana, NaCl, Acqua iniettabile.



- Efficace per migliorare la mobilità articolare del segmento lombo-sacrale della colonna vertebrale



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

MD-LUMBAR. IFU

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «ARTICOLARE»



### MD- ISCHIAL

**Composizione:** Collagene di origine suina, Rhododendron chrysanthum, NaCl, Acqua iniettabile.



- Migliora la mobilità degli arti inferiori
- Sostiene le strutture muscolari dell'arto inferiore
- Allevia il dolore da infiammazione-compressione del nervo grande ischiatico e sciatico



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «ARTICOLARE»



### MD- ISCHIAL

**Composizione:** Collagene di origine suina, Rhododendron chrysanthum, NaCl, Acqua iniettabile.



- Migliora la mobilità degli arti inferiori
- Sostiene le strutture muscolari dell'arto inferiore
- Allevia il dolore da infiammazione-compressione del nervo grande ischiatico e sciatico



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «ARTICOLARE»



### MD- NECK

**Composizione:** Collagene di origine suina, Silicio, NaCl, Acqua iniettabile.



IFU

- Migliora la mobilità del tratto cervicale della colonna vertebrale
- Favorisce la distensione muscolare della muscolatura cervicale
- Sostiene le strutture muscolari cervicali in caso di vizi posturali
- Allevia il dolore della colonna cervicale durante il movimento

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «ARTICOLARE»



### MD- NECK

**Composizione:** Collagene di origine suina, Silicio, NaCl, Acqua iniettabile.



IFU

- Migliora la mobilità del tratto cervicale della colonna vertebrale
- Favorisce la distensione muscolare della muscolatura cervicale
- Sostiene le strutture muscolari cervicali in caso di vizi posturali
- Allevia il dolore della colonna cervicale durante il movimento

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.



# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «ARTICOLARE»



### MD-POLY

**Composizione:** Collagene di origine suina, Drosera rotundifolia, NaCl, Acqua iniettabile.



IFU

- Migliora la mobilità articolare delle piccole articolazioni
- Favorisce la distensione muscolare
- Sostiene le strutture muscolari nei disturbi da vizi posturali
- Allevia il dolore localizzato, o il dolore provocato dal movimento articolare o da vizi posturali

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «ARTICOLARE»



### MD- THORACIC

**Composizione:** Collagene di origine suina, Cimifuga racemosa, NaCl, Acqua iniettabile.



IFU

- Migliora la mobilità del tratto toracico della colonna vertebrale
- Favorisce la distensione muscolare della muscolatura toracica
- Sostiene le strutture muscolari in caso di vizi posturali
- Allevia il dolore della colonna toracica durante il movimento

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «ARTICOLARE»



### MD-THORACIC

**Composizione:** Collagene di origine suina, Cimifuga racemosa, NaCl, Acqua iniettabile.



IFU

- Migliora la mobilità del tratto toracico della colonna vertebrale
- Favorisce la distensione muscolare della muscolatura toracica
- Sostiene le strutture muscolari in caso di vizi posturali
- Allevia il dolore della colonna toracica durante il movimento

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «NON-ARTICOLARE»



### MD- TISSUE

**Composizione:** Collagene di origine suina, Acido ascorbico, Gluconato di Magnesio, Piridossina cloridrato, Riboflavina, Tiamina cloridrato, NaCl, Acqua iniettabile.



- Efficace per ridurre il dolore e migliorare il movimento delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti)



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «NON-ARTICOLARE»



### MD- TISSUE

**Composizione:** Collagene di origine suina, Acido ascorbico, Gluconato di Magnesio, Piridossina cloridrato, Riboflavina, Tiamina cloridrato, NaCl, Acqua iniettabile.



- Efficace per ridurre il dolore e migliorare il movimento delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti)



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «NON-ARTICOLARE»



### MD- TISSUE

**Composizione:** Collagene di origine suina, Acido ascorbico, Gluconato di Magnesio, Piridossina cloridrato, Riboflavina, Tiamina cloridrato, NaCl, Acqua iniettabile.



- Efficace per ridurre il dolore e migliorare il movimento delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti)



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «NON-ARTICOLARE»



### MD- TISSUE

**Composizione:** Collagene di origine suina, Acido ascorbico, Gluconato di Magnesio, Piridossina cloridrato, Riboflavina, Tiamina cloridrato, NaCl, Acqua iniettabile.



- Efficace per ridurre il dolore e migliorare il movimento delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti)



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «NON-ARTICOLARE»



### MD- TISSUE

**Composizione:** Collagene di origine suina, Acido ascorbico, Gluconato di Magnesio, Piridossina cloridrato, Riboflavina, Tiamina cloridrato, NaCl, Acqua iniettabile.



- Efficace per ridurre il dolore e migliorare il movimento delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti)



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.



# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «NON-ARTICOLARE»



### MD- TISSUE

**Composizione:** Collagene di origine suina, Acido ascorbico, Gluconato di Magnesio, Piridossina cloridrato, Riboflavina, Tiamina cloridrato, NaCl, Acqua iniettabile.



- Efficace per ridurre il dolore e migliorare il movimento delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti)



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «NON-ARTICOLARE»



### MD- TISSUE

**Composizione:** Collagene di origine suina, Acido ascorbico, Gluconato di Magnesio, Piridossina cloridrato, Riboflavina, Tiamina cloridrato, NaCl, Acqua iniettabile.



- Efficace per ridurre il dolore e migliorare il movimento delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti)



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «NON-ARTICOLARE»



### MD- TISSUE

**Composizione:** Collagene di origine suina, Acido ascorbico, Gluconato di Magnesio, Piridossina cloridrato, Riboflavina, Tiamina cloridrato, NaCl, Acqua iniettabile.



- Efficace per ridurre il dolore e migliorare il movimento delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti)



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «NON-ARTICOLARE»



### MD- TISSUE

**Composizione:** Collagene di origine suina, Acido ascorbico, Gluconato di Magnesio, Piridossina cloridrato, Riboflavina, Tiamina cloridrato, NaCl, Acqua iniettabile.



- Efficace per ridurre il dolore e migliorare il movimento delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti)



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «NON-ARTICOLARE»



### MD- TISSUE

**Composizione:** Collagene di origine suina, Acido ascorbico, Gluconato di Magnesio, Piridossina cloridrato, Riboflavina, Tiamina cloridrato, NaCl, Acqua iniettabile.



- Efficace per ridurre il dolore e migliorare il movimento delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti)



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «NON-ARTICOLARE»



### MD- MUSCLE

**Composizione:** Collagene di origine suina, Hypericum, NaCl, Acqua iniettabile.



- Favorisce il rilassamento e la funzionalità muscolare
- Sostiene le strutture muscolari nei disturbi causati da vizi posturali
- Migliora la mobilità delle articolazioni
- Allevia il dolore localizzato o quello causato dal movimento e da vizi posturali



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (muscoli, tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

MD-MUSCLE. IFU

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «NON-ARTICOLARE»



### MD- MUSCLE

**Composizione:** Collagene di origine suina, Hypericum, NaCl, Acqua iniettabile.



IFU

- Favorisce il rilassamento e la funzionalità muscolare
- Sostiene le strutture muscolari nei disturbi causati da vizi posturali
- Migliora la mobilità delle articolazioni
- Allevia il dolore localizzato o quello causato dal movimento e da vizi posturali

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (muscoli, tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

MD-MUSCLE. IFU

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «NON-ARTICOLARE»



### MD- MUSCLE

**Composizione:** Collagene di origine suina, Hypericum, NaCl, Acqua iniettabile.



IFU

- Favorisce il rilassamento e la funzionalità muscolare
- Sostiene le strutture muscolari nei disturbi causati da vizi posturali
- Migliora la mobilità delle articolazioni
- Allevia il dolore localizzato o quello causato dal movimento e da vizi posturali

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (muscoli, tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

MD-MUSCLE. IFU



# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «NON-ARTICOLARE»



### MD- MUSCLE

**Composizione:** Collagene di origine suina, Hypericum, NaCl, Acqua iniettabile.



- Favorisce il rilassamento e la funzionalità muscolare
- Sostiene le strutture muscolari nei disturbi causati da vizi posturali
- Migliora la mobilità delle articolazioni
- Allevia il dolore localizzato o quello causato dal movimento e da vizi posturali



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (muscoli, tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

MD-MUSCLE. IFU

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «NON-ARTICOLARE»



### MD- MUSCLE

**Composizione:** Collagene di origine suina, Hypericum, NaCl, Acqua iniettabile.



- Favorisce il rilassamento e la funzionalità muscolare
- Sostiene le strutture muscolari nei disturbi causati da vizi posturali
- Migliora la mobilità delle articolazioni
- Allevia il dolore localizzato o quello causato dal movimento e da vizi posturali



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (muscoli, tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

MD-MUSCLE. IFU

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «NON-ARTICOLARE»



### MD- NEURAL

**Composizione:** Collagene di origine suina, Colocynthis, NaCl, Acqua iniettabile.



- Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso
- MD-NEURAL per la sua azione di ristrutturazione del perinevrio è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità articolare e per ridurre la sintomatologia dolorosa, specificatamente da vizi posturali



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «NON-ARTICOLARE»



### MD- NEURAL

**Composizione:** Collagene di origine suina, Colocynthis, NaCl, Acqua iniettabile.



- Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso
- MD-NEURAL per la sua azione di ristrutturazione del perinevrio è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità articolare e per ridurre la sintomatologia dolorosa, specificatamente da vizi posturali



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «NON-ARTICOLARE»



### MD- NEURAL

**Composizione:** Collagene di origine suina, Colocynthis, NaCl, Acqua iniettabile.



- Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso
- MD-NEURAL per la sua azione di ristrutturazione del perinevrio è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità articolare e per ridurre la sintomatologia dolorosa, specificatamente da vizi posturali



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «NON-ARTICOLARE»



### MD- NEURAL

**Composizione:** Collagene di origine suina, Colocynthis, NaCl, Acqua iniettabile.



- Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso
- MD-NEURAL per la sua azione di ristrutturazione del perinevrio è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità articolare e per ridurre la sintomatologia dolorosa, specificatamente da vizi posturali



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «NON-ARTICOLARE»



### MD- NEURAL

**Composizione:** Collagene di origine suina, Colocynthis, NaCl, Acqua iniettabile.



- Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso
- MD-NEURAL per la sua azione di ristrutturazione del perinevrio è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità articolare e per ridurre la sintomatologia dolorosa, specificatamente da vizi posturali



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «NON-ARTICOLARE»



### MD- NEURAL

**Composizione:** Collagene di origine suina, Colocynthis, NaCl, Acqua iniettabile.



- Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso
- MD-NEURAL per la sua azione di ristrutturazione del perinevrio è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità articolare e per ridurre la sintomatologia dolorosa, specificatamente da vizi posturali



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.



# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «NON-ARTICOLARE»



### MD- NEURAL

**Composizione:** Collagene di origine suina, Colocynthis, NaCl, Acqua iniettabile.



- Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso
- MD-NEURAL per la sua azione di ristrutturazione del perinevrio è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità articolare e per ridurre la sintomatologia dolorosa, specificatamente da vizi posturali



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.

# GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

## «NON-ARTICOLARE»



### MD- MATRIX

**Composizione:** Collagene di origine suina, Acido citrico, Nicotinamide, NaCl, Acqua iniettabile.



- Rafforza la matrice extra-cellulare in cui è localizzato il collagene



IFU

#### Protocollo terapeutico

1-2 infiltrazioni alla settimana per contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti (tendini e legamenti). Risultati evidenti già dalla terza o quinta settimana.



## **Collagen and PRP in partial thickness rotator cuff injuries. Friends or only indifferent neighbors. Randomized Controlled Trial.**

**Piotr Godek, Beata Wołowiec, Dominik Golicki**

### Summary

#### BACKGROUND:

Rotator cuff injury (RCI) occupy third place in the population among the musculoskeletal system pathologies (16%) after low back pain (25%) and knee pain (19%). Partial-thickness RCI (PTRCI) is the sum of degenerative, overload and microtrauma processes and their incidence increases significantly with age (up to 30% over 60). One factor contributing to the injury is a negative collagen balance and slowed tendon metabolism in proportion to its blood supply disorders. Conservative treatment of PTRCI of degenerative origin is the first choice of management, but there are no clear guidelines. The external supply of collagen and PRP could potentially counteract these processes.

AIM: Comparison of the effectiveness of three treatment concepts: collagen with PRP, PRP alone, collagen alone in the treatment of PTRCI.

DESIGN: Open randomized controlled trial.

SETTING: Outpatients settings, single-centre study.

POPULATION: Ninety patients (53% males, mean age 53.8 years) with PTRCI confirmed by ultrasound. Randomisation to three groups (each n=30).

METHODS: The supraspinatus tendon (SSP) assessment in standard position of internal rotation of the upper limb for ultrasound examination, assessment of the thickness of the RC in cross-section (mm). Each group treated by three ultrasound-guided injections into the shoulder bursa every consecutive week: Group A - collagen (3 amp Collagen MD Shoulder) together with PRP (2ml); Group B - collagen alone (3 amp Collagen MD Shoulder); Group C - PRP alone. All patients were allowed to continue the rehabilitation protocol. Assessment tools: numeric rating scale (NRS), QuickDash questionnaire, EQ-5D-5L. Control points: W0 (initial assessment), 6, 12 and 24 weeks after the last injection. Other outcomes: percentage of patients with the RC continuity preserved and percentage of patients who had ultrasonographic signs of RC regeneration (crosssection increase) during the observation period between W0 and 24 weeks.



RESULTS Until 12 weeks (second follow-up visit), the treatment and W1 follow-up visit was accomplished by 89 patients, and the W2 follow-up visit was accomplished by 86 patients.

There were no statistically significant differences in the baseline parameters of NRS, QuickDash, EQ-VAS between the treatment groups. Mean change in NRS in specific groups between W0 and W2 was: A: 2.9; B:3.4; C: 3.9, no statistically significant differences between groups (unpaired t-test).

Mean change in QuickDash in specific groups between W0 and W2 was: A:15.5; B:17.4; C:18.4, no statistically significant differences between groups (unpaired t-test).

Mean change in EQ-VAS was: A: 4.7; B: 8.4; C: 12.7  $p < 0.05$  between group A and C (unpaired t-test).

CONCLUSIONS: Interim analysis did not show that the combination of PRP with collagen is more effective than each of the methods used separately.



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

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).

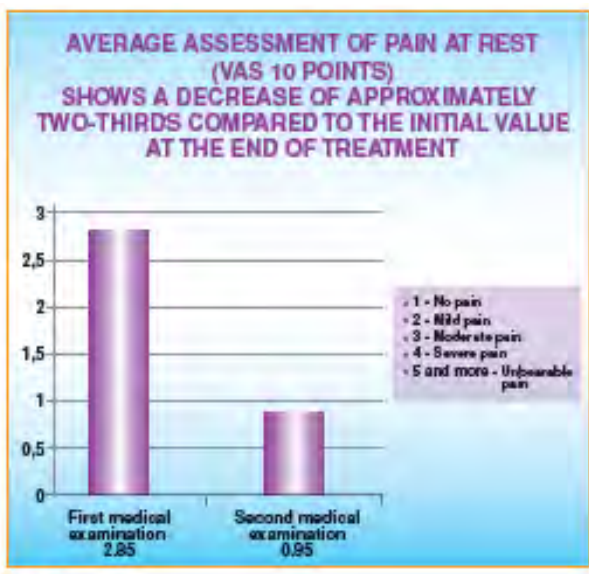
**Trattamento:** MD-Knee, 1 fiala + MD-Muscle, 1 fiala: 2 iniezioni intra-articolari e peri-articolari/settimana x 2 settimane consecutive + 1 iniezione intra-articolare e peri-articolare/ settimana x le successive 6 settimane (totale: 10 trattamenti in 2 mesi).

**Risultati**

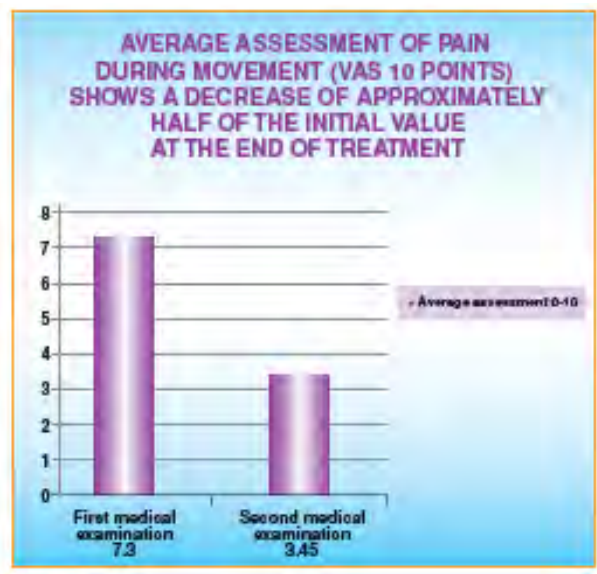
- 1) Dolore a riposo: VAS da 2,85 inizio trattamento (dolore moderato) a 0,95 al termine (dolore assente) (TAB. 9).
- 2) Dolore durante il movimento: VAS da 7,3 inizio trattamento (dolore insopportabile) a 3,5 (N.d.A.: arrotondamento per eccesso) al termine trattamento (moderato/severo) (TAB. 10).
- 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 *CollagenMDs* 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.



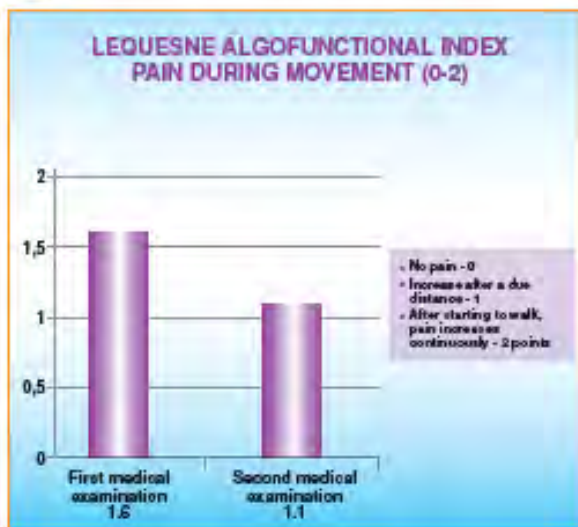
TAB. 9



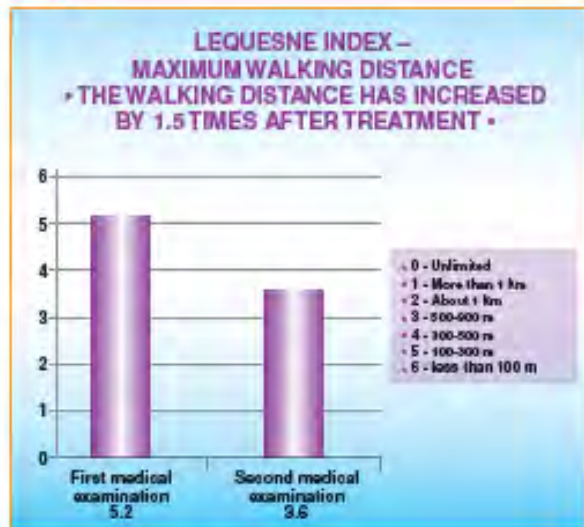
TAB. 10



TAB. 11



TAB. 12



**Estratto da:**

Milani L. I COLLAGEN MEDICAL DEVICES NEL TRATTAMENTO LOCALE DELLE ARTRO-REUMOPATIE ALGICHE – RASSEGNA DEGLI STUDI CLINICI E CLINICAL ASSESSMENT 2010-2012. La Medicina Biologica. 2013/2; 11-12.



F. Brunato

## RIASSUNTO

La Rizoartrosi è un'affezione molto diffusa; colpisce il 20% della popolazione adulta e rappresenta circa il 10% delle localizzazioni artrosiche; è più frequente nella femmina rispetto al maschio (rapporto 4:1). Il sintomo iniziale è il dolore all'articolazione trapezio-metacarpale (TM) cui segue la difficoltà di svolgere attività quotidiane come girare una chiave o aprire una bottiglia. Il trattamento è inizialmente di tipo conservativo con l'applicazione di tutori di immobilizzazione e la contemporanea assunzione di condroprotettori. Se questo trattamento non ha buon esito, prima di intraprendere il trattamento chirurgico definitivo, si può intervenire con la terapia iniettiva locale con collagene. I Collagen Medical Device migliorano le qualità meccaniche della capsula articolare ripristinando le caratteristiche di anisotropia del collagene con evidente effetto positivo sulla stabilizzazione della ipermobilità articolare, sul movimento, sul dolore e sulla qualità della vita. Lo scopo di questo lavoro è valutare l'efficacia dell'iniezione intra- e peri-articolare con MD-Small Joints in pazienti affetti da Rizoartrosi prima di essere sottoposti alla terapia chirurgica definitiva.

– In questo studio clinico sono stati inclusi 22 pazienti (3 M; 19 F) e valutati per 10 settimane con le scale DASH, VAS e Grind test. Il trattamento è stato ottimamente tollerato e non si sono osservati effetti collaterali. Il miglioramento ottenuto è stato del 60-80%  $\approx$  in tutte le scale di valutazione. Questo studio dimostra che il miglioramento clinico è direttamente proporzionale alla riduzione della lassità articolare e che questa è in funzione dell'efficacia di MD-Small Joints sul collagene articolare.

**PAROLE CHIAVE** RIZOARTROSI, COLLAGEN MEDICAL DEVICE, MD-SMALL JOINTS, DOLORE ALLA MANO, DASH, VAS, GRIND TEST, COLLAGENE

**SUMMARY:** Rhizarthrosis is a very widespread disease; it affects 20% of the adult population and represents about 10% of all osteoarthritic locations; it is more frequent in females than in males (4:1 ratio). The initial symptom is TM pain followed by difficulty in performing daily activities such as turning a key or opening a bottle. The treatment is initially conservative with the application of immobilization braces and the simultaneous use of chondroprotectors. If this treatment is not effective, before undertaking the definitive surgical treatment, infiltrative therapy with Collagen may be considered. Collagen MDs improve the mechanical qualities of the joint capsule by restoring the anisotropic characteristics of the tissue with an evident positive effect on the "joint hypermobility stabilization", movement, pain and quality of life.

– The purpose of this trial is to evaluate the efficacy of the endo- and peri-articular injection of MD-Small Joints in patients suffering from rhizarthrosis before undergoing definitive surgical therapy. In this clinical study, 22 patients (3 M; 19 F) were included and assessed for 10 weeks with the DASH, VAS scales and Grind Test. The treatment was well tolerated, and no side effects were observed. The improvement obtained was approximately 60-80% of all rating scales. This trial shows that clinical improvement is directly proportional to the reduction in joint laxity and is therefore a function of the effectiveness of MD-Small Joints on joint collagen.

**KEY WORDS:** RHIZOARTHROSIS, COLLAGEN MEDICAL DEVICE, MD-SMALL JOINTS, HAND PAIN, DASH, VAS, GRIND TEST, COLLAGEN

## IL TRATTAMENTO DELLA RIZOARTROSI CON MD-SMALL JOINTS

### THE TREATMENT OF RHIZOARTHROSIS WITH MD-SMALL JOINTS

#### LA RIZOARTROSI

La Rizoartrosi (RA) è l'artrosi dell'articolazione trapezio-metacarpale (TM). Il termine Rizoartrosi ha etimologia greca: *rizos* significa "radice"; questa articolazione, infatti, è situata alla radice del pollice.

– La RA è un'affezione molto diffusa; colpisce il 20% della popolazione adulta (Barra *et al.*, 2003) e rappresenta circa il 10% di tutte le localizzazioni artrosiche del corpo umano (Sollazzo *et al.*, 2006). La RA è più frequente nella femmina rispetto al maschio (rapporto 4:1) e si manifesta generalmente tra la quinta e la sesta decade di vita.

Nella femmina esordisce frequentemente in coincidenza della menopausa, mentre nel maschio è maggiormente correlata a fenomeni di *overuse* (Bonola *et al.*, 1981).

La TM svolge un ruolo fondamentale nelle normali funzioni del pollice: tutte le azioni di presa sovraccaricano la TM

poiché l'asse del pollice fa forza e fulcro su questa articolazione.

Tale forza trasmette una sollecitazione in senso radiale alla base del metacarpo che, nel tempo, provoca la riduzione della tensione dell'Apparato capsulo-legamentoso (Bernardini, 2018), da cui derivano un'iperlassità articolare ed una sublussazione del I metacarpo.

- Il movimento preternaturale dei capi ossei altera la superficie articolare; si assiste ad una progressiva riduzione dello spessore cartilagineo e successiva comparsa di dolore e di artrosi. La sintomatologia è bilaterale nel 50% dei casi.

#### ANATOMIA FUNZIONALE

La TM può essere considerata l'articolazione più complessa del corpo umano in quanto deve consentire al pollice di effettuare le pinze volo-volari con le dita lunghe; in altri termini deve permettere alla mano di svolgere la sua funzio-

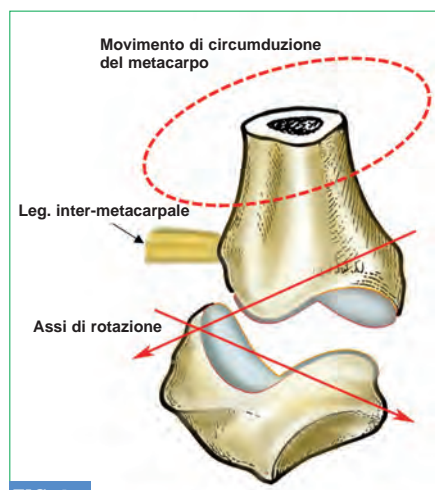


FIG. 1

**Articolazione trapezio-metacarpale.**

ne più qualificante: l'opposizione, ovvero la prensione (Caroli, 1996). Kapandji (1971) definisce la TM un'articolazione ad incastro reciproco o articolazione "a sella" e paragona questa articolazione ad un cavaliere in sella con le superfici di contatto, di aspetto torico, perfettamente combacianti (Bonola et Al., 1981). I movimenti si svolgono su due assi perpendicolari, consentendo con la loro combinazione una vera circumduzione, condizionata dal Legamento inter-metacarpale, che funge da perno (FIGG. 1, 2). Le strutture che sostengono e stabilizzano questa articolazione sono la Capsu-

la, i Legamenti extra-capsulari ed i Muscoli intrinseci ed estrinseci. Le strutture capsulo-legamentose della TM sono estremamente importanti, sia nel conferire la stabilità, sia nel guidare i movimenti complessi del pollice. La Capsula articolare è molto lassa e si inserisce lungo il contorno delle superfici articolari del trapezio e della base del metacarpo. Tale lassità è giustificata dal fatto che il I metacarpo deve permettere ampie possibilità di movimento e di rotazione al metacarpo sul proprio asse longitudinale (Caroli, 1996).

► **Legamenti della Capsula**

Il sistema legamentoso è altrettanto importante in quanto, oltre a garantire la stabilità della TM, arresta con la sua massima tensione i vari movimenti del I metacarpo, coadiuvato in questa funzione dalle strutture fasciali e muscolari. È necessario indicare – inoltre – che i Legamenti della TM, per la loro inserzione, concorrono a guidare i movimenti del pollice, principalmente quelli di rotazione assiale.

Dalla Capsula articolare si dipartono alcuni ispessimenti che danno luogo ai Legamenti:

- il Legamento dorso-radiale (LDR) o trapezio-metacarpale esterno di Ar-

nold arresta l'abduzione e favorisce la rotazione in pronazione del metacarpo;

- il Legamento dorso-ulnare (LDU) o trapezio-metacarpale interno di Arnold, molto spesso e largo, arresta il movimento di retroposizione e favorisce la rotazione in supinazione del metacarpo;
- il Legamento obliquo-anteriore (LOA). Alcuni autori descrivono due porzioni di detto legamento: una superficiale ed una profonda (*beak ligament*), particolarmente importante nello stabilizzare la TM nei gradi di massimo movimento di abduzione e di retroposizione del pollice;
- il Legamento inter-metacarpale (LIM), fibroso, spesso e corto: è teso tra la base del I e del II metacarpo; tale Legamento arresta il movimento di abduzione del I metacarpo. Il LIM è importantissimo poiché un suo allentamento provoca la sublussazione esterna della base del I metacarpo, che, come verrà illustrato in seguito, è una delle cause più importanti di **instabilità articolare** (Caroli, 1996) (FIG. 2).

► **Muscoli motori del pollice**

Come indicato da Kapandji (1971), la TM *lavora* in compressione come un giunto. I muscoli tenari, intrinseci, consentono di orientare il I metacarpo in tutte le direzioni dello spazio, come fosse un pilone cui si può cambiare l'orientamento modificando la tensione dei cavi. Sempre secondo questo Autore le componenti muscolari offrono supporto alla *coaptazione* articolare in tutte le posizioni, risultante dall'attivazione sinergica dei Muscoli agonisti ed antagonisti (Brunelli and Brunelli, 1996).

La mobilità è la funzione essenziale di opposizione del pollice; è permessa da 9 Muscoli motori:

- Muscoli estrinseci o Muscoli lunghi, in numero di 4, alloggiati nell'avambraccio. Tre sono per i movimenti di apertura della presa: Estensore lungo del pollice, Estensore breve del pollice e Abduttore lungo

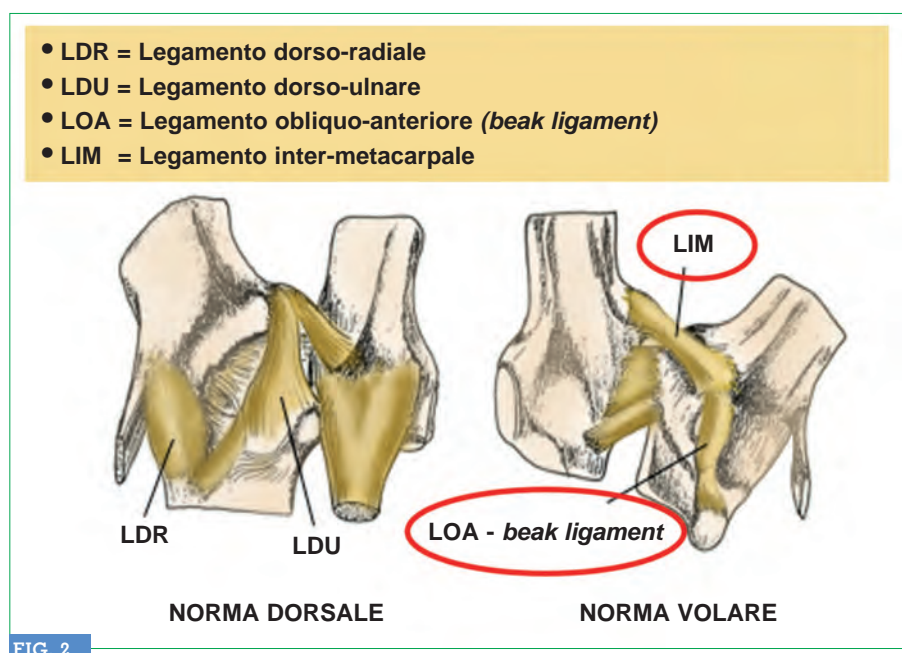


FIG. 2

**Legamenti della TM.**





del pollice; 1 per la presa di forza: Flessore lungo del pollice. Ricordo che i muscoli estrinseci sono i Muscoli motori per la presa di potenza;

- Muscoli intrinseci contenuti nell'e-minenza tenere e nel I spazio inter-osseo; svolgono un ruolo di precisione e di coordinazione durante le differenti prese e l'opposizione.
  - Il Gruppo esterno è composto da 3 Muscoli (Opponente, Abductore e Flessore breve del pollice) che hanno funzione sinergica di opposizione del pollice.
  - Il Gruppo interno è rappresentato dai Muscoli Adduttore e I Interosseo palmare.

Questi sono fondamentali per la presa/tenuta degli oggetti, perché svolgono la propria azione anche sulla **MF (metacarpo-falangea)** ed **IF (inter-falangea)** (flessione della prima ed estensione della seconda), rendendo maggiormente efficace la presa di opposizione con l'indice.

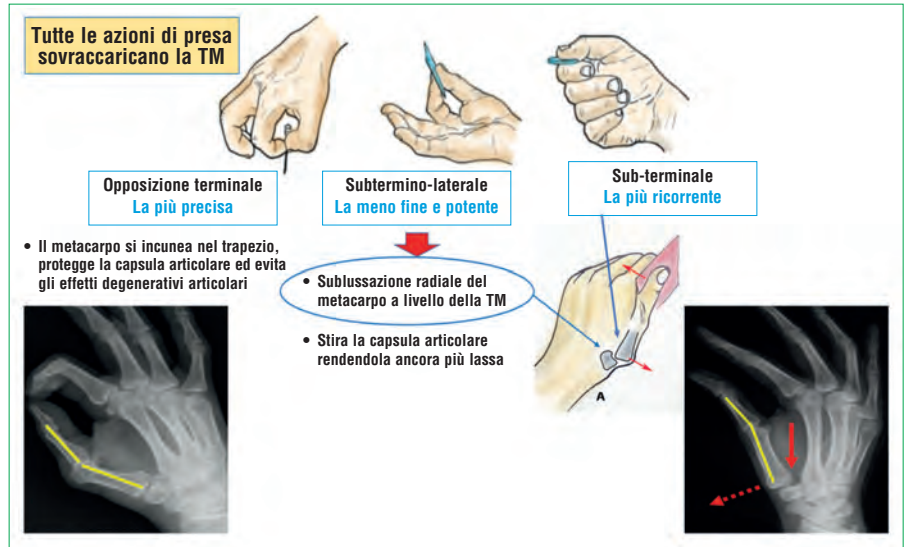
L'opposizione non è un movimento fisso: esiste, infatti, una gamma di opposizioni che realizzano una grande varietà di prese e di azioni secondo il numero delle dita coinvolte e la loro modalità di associazione (Kapandji, 1971).

- Le prese bi-digitali danno luogo alla classica pinza tra pollice ed indice; se ne possono distinguere 3 tipi: terminale, sub-terminale e sub-termino laterale.

– La prensione con opposizione terminale è la più fine e precisa poiché consente di afferrare saldamente un oggetto di piccolo calibro o di raccogliere un oggetto molto sottile. Il pollice si oppone con l'estremità del polpastrello alla superficie ungueale dell'indice.

In questa presa, poiché il metacarpo si incunea nel trapezio, protegge la Capsula articolare da qualsiasi forza tensiva ed evita gli effetti degenerativi articolari (FIG. 3).

– La prensione sub-terminale è quella più ricorrente e più istintiva: il pollice e l'indice si oppongono con la faccia palmare del polpastrello e possono – così – stringere oggetti di vario calibro, anche sottili, come un foglio di carta o una matita. In questa presa, si crea una notevole for-



**FIG. 3**  
Effetti della presa sulla TM.

za di tensione in senso radiale alla base del metacarpo che stira la capsula articolare ed il Legamento inter-metacarpale, rendendoli, nel tempo, sempre più lassi. Questa lassità produce instabilità articolare, causa della sublussazione radiale del metacarpo e dei processi degenerativi articolari.

– La prensione subtermino-laterale è quella meno fine e potente rispetto alle precedenti.

La faccia palmare del polpastrello del pollice si appoggia sulla faccia esterna della prima falange dell'indice creandosi, anche in questo caso, una notevole tensione radiale alla base del metacarpo con conseguente tendenza alla sublussazione della TM (Kapandji, 1971).

- La causa della RA è sempre da ricercarsi nell'**instabilità** della TM. Essa può essere primaria o secondaria (TAB. 1). Nell'iperlassità legamentosa l'instabilità è dovuta ad un eccesso di *range* di movimento.

In questo caso ha grossa rilevanza il Legamento palmare (*beak ligament*) che limita l'iperestensione del metacarpo e soprattutto il Legamento inter-metacarpale tra la base del I e del II metacarpo che si oppone alla sublussazione del I metacarpo in senso radiale, pur non limitando gli altri movimenti (FIG. 2).

La lassità e/o la degenerazione di questo Legamento producono movimenti anomali della TM, con incongruenza delle superfici articolari che scatenano rapi-

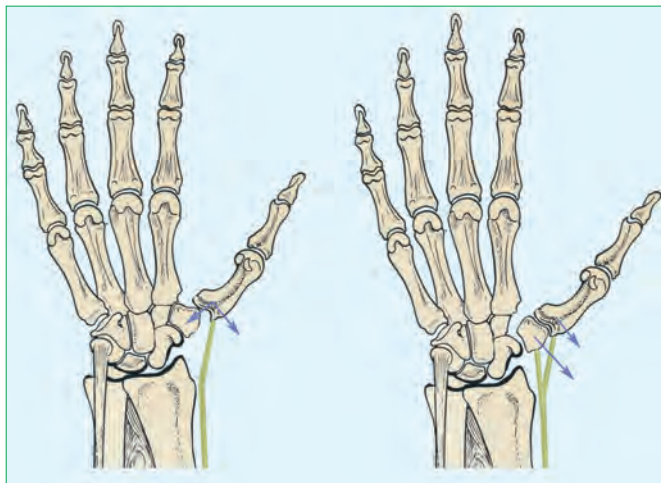
INSTABILITÀ PRIMARIA	INSTABILITÀ SECONDARIA
Ipoplasia del trapezio, anormale obliquità della sua sella	Rottura traumatica capsulo-legamentosa
Lassità congenita capsulo-legamentosa	Esiti di frattura del trapezio o della base del I metacarpo
Squilibrio muscolare da assenza di inserzione di uno dei tendini dell'ALP sul trapezio	Stress operativo da lavori ripetitivi con forte adduzione del pollice
Ipotonia muscolare della mano non dominante in soggetti anziani	

**TAB. 1**  
Cause d'instabilità della TM.



FIG. 4

**Instabilità dovuta all'assenza dell'intersezione Abditore lungo del pollice sul trapezio.**  
– Forze di tensione.



damente un quadro degenerativo.

– Altra causa riconosciuta e considerata la più frequente da Brunelli (2007) è l'instabilità dovuta all'assenza dell'inserzione dell'Abditore lungo del pollice (ALP) sul trapezio. Nel caso in cui l'ALP presenti una doppia inserzione distale sul trapezio e sulla base del I metacarpo, ad ogni contrazione dell'ALP tutta la colonna pollice-metacarpo-trapezio, si sposta in abduzione, mantenendo normali i rapporti articolari trapezio-metacarpali. Contrariamente, se manca l'inserzione sul trapezio, tutta la forza abducente si esercita sulla base del I metacarpo, provocando una notevole tensione sublussante con un deleterio effetto di taglio e danno cartilagineo della TM (FIG. 4).

– Gli stress ripetuti (*overuse*) sono un'al-



FIG. 5

**Sublussazione del I metacarpo.**

tra causa frequente di artrosi della TM; la TM è sottoposta ad un carico di lavoro notevole, poichè coinvolta nel 50%  $\approx$  delle azioni della mano. Si possono distinguere alcune attività e gesti abitudinari che favoriscono il deterioramento delle superfici articolari: la prensione ripetuta di piccoli oggetti determina la sollecitazione della TM in senso radiale che non consente di mantenere la base del metacarpo a contatto con la superficie articolare del trapezio (FIG. 3).

La forza lussante trasmessa sul metacarpo può essere moltiplicata fino a 12-120 volte (Cooney and Chao, 1977).

### SINTOMATOLOGIA

L'instabilità della TM è spesso asintomatica; con il tempo compare il dolore che porta il paziente alla visita medica.

– Il quadro clinico più frequente è inizialmente rappresentato da un dolore fastidioso e localizzato alla base del pollice che compare quando vengono eseguiti movimenti attivi in abduzione radiale come prese o pinze, e/o passivi in rotazione-opposizione come girare una chiave, svitare un tappo, girare una maniglia, scrivere con una penna sottile o anche solo abbottonarsi la camicia (Dias et Al., 2006).

Il paziente riferisce una riduzione della forza e della mobilità della mano.

In seguito il dolore compare anche a riposo, di notte, e si può irradiare al polso e all'avambraccio. Nelle fasi più avanzate il dolore è spontaneo ed è associa-

to a crepito osseo dovuto alla lassità articolare.

– Il paziente "usa" male il pollice per evitare il dolore: questo, con il tempo, provoca debolezza muscolare nell'apparato stabilizzatore della TM; il metacarpo perde la capacità di scorrere sul trapezio lungo l'asse di adduzione-abduzione, cui si aggiunge uno *shift* della base del metacarpo in direzione radiale.

La perdita di congruenza tra i capi ossei inficia la stabilità meccanica dell'articolazione: esita in una lussazione, con conseguente diminuzione dell'ampiezza dei movimenti (Pomerance, 1995).

Durante i movimenti di abduzione, la Capsula articolare viene stirata.

Alcune fibre capsulari sono indebolite e consentono alla base del metacarpo di sublussarsi dorsalmente; così, quando i Muscoli Adduttore e Flessore breve del pollice si contraggono, trazionano la parte distale del metacarpo verso il palmo.

Il risultato è uno scatto ("*tilt*" nella letteratura anglosassone) della superficie articolare alla base del metacarpo sulla sella del trapezio.

- Questo spostamento, seppur impercettibile, è la causa del dolore.

Questa è la ragione per cui in casi di RA impugnare e girare una chiave, sollevare una tazza o scrivere sono azioni che provocano dolore: esse infatti, seppur con movimenti di scarsa articularità, mettono sotto stress la TM ed i mezzi di contenimento della stessa (Dias et Al., 2006).

– I segni clinici prevalenti sono:

- deformazione e tumefazione alla base del I metacarpo (FIG. 5), causate dalla combinazione tra lussazione, infiammazione dell'articolazione e formazioni osteofitiche;
- 1° raggio in adduzione, più comune negli stadi avanzati;
- dolore alla palpazione;
- test di compressione assiale o Grind test positivo: il carico assiale sul trapezio, unitamente alla rotazione del metacarpo, scatenano dolore alla base del pollice;

- distrazione della TM, con o senza rotazione, che provoca un allungamento della capsula che, se infiammata, è dolente.

Con il progredire della malattia la sublussazione della TM produce una deviazione radiale della MF del pollice per la contrattura in adduzione del I metacarpo cui consegue una flessione dell'IF generando il quadro di "pollice a Z". Questo è espressione di uno dei quadri più compromessi della RA in cui, oltre alla TM, sono coinvolte la MF in iperestensione e l'IF in flessione.

### QUADRO RADIOGRAFICO – LA CLASSIFICAZIONE DI EATON-LITTER

La RA può essere diagnosticata attraverso un attento esame obiettivo.

Le radiografie del pollice nei 3 piani e la particolare proiezione in sollecitazione dell'articolazione basale sono necessarie per confermare la diagnosi.

La proiezione per l'articolazione basale in sollecitazione, quando eseguita correttamente, fornisce un'immagine eccellente per la valutazione del grado di sublussazione della TM.

In questa proiezione obliqua a 30°, è richiesto al paziente di comprimere le punte dei pollici una contro l'altra, mentre viene eseguito il radiogramma (FIG. 6).

– Le radiografie vanno sempre interpretate in relazione alla situazione clinica del paziente. Spesso, pazienti con quadri radiografici molto compromessi, riferiscono pochissimo o assenza di dolore; altri con RX negative o poco significative, possono presentare deficit funzionali severi con importante impatto sull'attività quotidiana e/o lavorativa. Non vi è indicazione per la RM e/o per l'ecografia; solo la TAC può essere utile quale indagine supplementare preoperatoria.

– Eaton e Glickel (Glickel, 2001) hanno descritto un metodo per classificare le modificazioni patologiche della RA in base all'aspetto nelle proiezioni radiografiche standard e in quelle sotto sollecitazione.



FIG. 6

Proiezione in sollecitazione.

Metodo rivelatosi utile anche per la pianificazione medica e l'eventuale chirurgia.

– Attualmente la classificazione più usata è quella di Eaton-Littler modificata da Brunelli (Barra *et Al.*, 2003) che, oltre al quadro radiografico, contempla anche quello clinico (TAB. 2).

### RIZOARTROSI – TRATTAMENTO CONSERVATIVO

Il trattamento in tutte le fasi della malattia è inizialmente di tipo conservativo.

– Il primo cardine è l'applicazione di un tutore notturno e possibilmente diurno per 2-3 settimane (Swigart *et Al.*, 1999); la riduzione dei movimenti e dell'attrito dei capi articolari porta alla diminuzione del dolore e all'irrigidimento delle strutture capsulo-legamentose con riduzione della sublussazione (Pomerance, 1995). A questo si possono associare i condroprotettori che trovano la massima efficacia terapeutica se l'articolazione è immobilizzata; infatti, non essendovi l'*effetto usura*, la cartilagine si può rigenerare (Towheed *et Al.*, 2005).

La sinergia di questi due provvedimenti può garantire un buon risultato.

Il trattamento conservativo necessita di un inquadramento precoce del processo degenerativo (Towheed *et Al.*, 2005) perché è più efficace, soprattutto negli stadi iniziali (1° - 2°).

Gli obiettivi del trattamento conservativo sono:

- ridurre il dolore alla base del pollice, sia a riposo sia durante lo svolgi-

mento delle usuali attività quotidiane;

- evitare il sovraccarico della TM, insegnando al paziente corrette modalità di prensione, favorendo la presa con opposizione terminale (FIG. 3);
- garantire stabilità alla TM con il tutore riducendo contemporaneamente la sublussazione radiale del metacarpo.



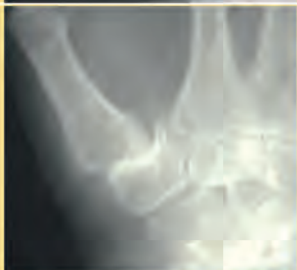

– Le iniezioni con corticosteroidi agiscono sul dolore; vengono talora utilizzate quando il dolore è insopportabile (Pellegrini, 1992; Swigart *et Al.*, 1999). Tali iniezioni, se ripetute, hanno efficacia sempre minore e danneggiano irrimediabilmente la cartilagine articolare (Burton *and* Pellegrini, 1986; Swigart *et Al.*, 1999).

### RIZOARTROSI – TRATTAMENTO CON MD-SMALL JOINTS

Se il trattamento iniziale conservativo non produce effetti positivi, prima di intraprendere un trattamento chirurgico definitivo, può essere presa in considerazione la terapia iniettiva endo- e peri-articolare.

Le strutture anatomiche componenti il comparto di contenimento/stabilizzazione sono: la Capsula articolare, i Legamenti e le Membrane fibrose che forniscono la "tenuta diretta", mentre i Tendini ed Muscoli garantiscono la "tenuta indiretta".



STADIO	RADIOGRAFIA	SEGNI CLINICI	ELEMENTI ACCESSORI
1		La sublussazione della TM è inferiore ad 1/3 La sclerosi subcondrale inizia ad essere manifesta insieme ad una iniziale diastasi dei capi articolari Instabilità, dolore iniziale	Sublussazione della base del I metacarpo sotto sforzo in abduzione o nelle manovre semeiologiche (dinamiche) Eventuale ipoplasia del trapezio all'esame RX
2		La sublussazione è maggiore di 1/3 La capsula inizia ad essere piuttosto lassa Compaiono i primi osteofiti di dimensioni superiori ai 2 mm Dolore frequente da sforzo Modesta limitazione funzionale	Instabilità Restringimento della rima articolare, modesti segni artrosici Appuntamenti osteofitici
3		Lo spazio articolare risulta notevolmente ridotto così come la sclerosi è sempre più evidente Dolore costante e più forte, rigidità Limitazione funzionale Crepito alla palpazione della base del pollice con deformità associate più o meno evidenti	Dolore continuo Limitazione severa
4		Gravi alterazioni anatomiche e radiografiche che danno luogo ad impotenza funzionale Rigidità della TM Grave limitazione funzionale	Dolore diminuito in relazione alla rigidità, talora assente

TAB. 2

Classificazione di Eaton-Litter mod. da Brunelli.

- Le strutture extra-articolari sono costituite da collagene Tipo I (COL1): la quantità e la qualità di questa macromolecola a tripla elica garantiscono un movimento articolare fisiologico, ottimale e ripetuto nel tempo.
- Con il progredire dell'età, tutto il COL1 costituente le strutture peri- ed intra-articolari subisce importanti variazioni quali/quantitative (discrepanza tra neofibrillogenesi e fibrillolisi) con progressivo depauperamento e/o danneggiamento di COL1 adeguato, per cui i capi ossei articolari risultano maggiormente mobili lungo i fisiologici piani di escursione, non più saldamente tenuti *in situ*. L'iper mobilità delle articolazioni

porta ad appoggi anomali con conseguente infiammazione, prima, e degenerazione poi, della cartilagine articolare, *primum movens* verso la degenerazione artrosica (Milani, 2019).

- In buona sintesi: lo scorretto posizionamento di due capi articolari contigui formanti un'articolazione secondo quanto stabilito dalla biomeccanica fisiologica provoca usura, dolore e difficoltà di movimento. Il tenocita, fibrocita molto specializzato, è la cellula che produce il COL1; sintetizza anche i **Proteoglicani (PGs)** di matrice e le Metalloproteinasi (MMPs) (Bernardini, 2018) coinvolte nella degradazione delle fibre vecchie o lesionate dal processo infiam-

matorio/traumatico.

- L'evento primario nel processo artrosico è da ricercare nella riduzione ed alterazione dei PGs: fattori meccanici, chimici o citologici comportano la depolimerizzazione delle catene di Glicosaminoglicani (GAGs) che, interrompendosi, causano la diminuzione di resistenza della matrice cartilaginea articolare.

- In conseguenza di questi eventi, si frammentano anche le fibre collagene non adeguatamente protette dalla matrice; la cartilagine, persa così la propria elasticità, si usura (Scagliati, 1995).

Tutte le strutture extra- ed intra-articolari sono costituite fondamentalmente da collagene, da cui l'utilità di derivarne strumenti terapeutici che consentano al medico di contrastare le patologie osteo-artro-miofasciali (Stone *et Al.*, 1997; Milani, 2010; 2013; 2019).

#### ► MD-Small Joints

I Guna Collagen Medical Device sono prodotti iniettabili (p.a., i.a., s.c., i.d., i.m.) costituiti da collagene di origine suina (il collagene suino è il più simile ed affine al collagene umano) e da una o più sostanze ancillari caratterizzata/e da un particolare tropismo per i vari e specifici Distretti anatomici ai quali il collagene può essere veicolato con maggiore efficacia e specificità (Milani, 2013; 2019).

I Guna Collagen Medical Device forniscono collagene sotto forma di tropocollagene che viene assemblato a collagene in presenza dell'enzima lisinidrossilasi, a livello della matrice extracellulare (ECM); esso agisce – quindi – da *bio-scaffold* (Milani, 2010).

- La deposizione di fibre collagene neosintetizzate nell'area danneggiata secondaria ad iniezione loco-regionale dei MDs produce un significativo miglioramento delle qualità meccaniche del Tessuto lesionato; in particolar modo vengono ripristinate le caratteristiche di **anisotropia**. L'anisotropia è una proprietà meccanica del collagene: essa descrive le capacità delle sue fibre di propagare forze tensili in una unica direzione preferenziale.



Grazie all'orientamento delle fibre di collagene in un'unica direzione si ottiene un corretto supporto meccanico per un funzionamento ottimale (Milani, 2019).

I Guna Collagen Medical Device migliorano l'assetto istologico delle strutture anatomiche in cui è presente il collagene e forniscono un supporto meccanico (*bioscaffold*) con evidente effetto positivo sulla stabilizzazione della ipermobilità articolare, sul movimento, sul dolore e sulla qualità di vita; hanno attività ristrutturante, di riparazione e rimodellamento, contribuiscono al contenimento del deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei Tessuti, a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui l'invecchiamento, i vizi posturali, le malattie croniche concomitanti, i traumi e le lesioni (AA.VV., 2011).

– **MD-Small Joints**, oltre a collagene, contiene *Viola odorata*, sostanza ancillare che trova indicazione – tra le altre – nei dolori reumatici delle articolazioni del polso con algie che si irradiano all'avambraccio (AA.VV., 2011).

## MATERIALI E METODI

In questo studio clinico sono stati inclusi **22 pazienti** (3 M; 19 F) sofferenti di RA.

In 4 pazienti la patologia era bilaterale; in questo lavoro è stato preso in considerazione il lato più compromesso.

	Età aa	DASH	VAS	Grind test
Media	<b>61,22</b>	<b>50,72</b>	<b>7,14</b>	<b>2,25</b>
Minima/o	44	16,5	5	1
Massima/o	78	75,25	9	3

TAB. 3

Inquadramento dei pazienti all'inclusione.

– Tutti i pazienti sono stati testati con il questionario **DASH** per la valutazione della perdita di funzione (valori da 0 a 100; 100 = massima disabilità), con la Scala **VAS** (valori da 1 a 10) e con il **Grind test** per la valutazione della lassità capsulo-ligamentosa (G0 = non lassità articolare; G1 = poco lassa; G2 = lassa; G3 = molto lassa).

– L'età media dei pazienti era di 61,2 anni (min 44, max 78): 12 pazienti in stadio 2 e 10 pazienti in stadio 3; 10 pazienti presentavano una lassità massima G3, 5 una lassità minore G2, 7 una lassità minima G1, nessuno G0.

Tutti i pazienti al momento dell'inclusione presentavano riduzione della forza e limitazione funzionale del I raggio. Per quanto riguarda la lateralità, 7 pazienti (33%), presentavano RA alla mano non dominante.

Questa alta percentuale si spiega con il fatto che la mano non dominante, in molte attività, deve tenere una presa statica prolungata nel tempo con conseguenti severi fenomeni di *overuse*.

Basti pensare ad es. ad un soggetto che sostiene con forza una lastra di metallo

o altro materiale per poterla lavorare con la mano dominante.

Nei soggetti anziani, invece, è spesso dovuta all'ipotonia muscolare della mano non dominante: questo spiega quanto siano importanti anche le strutture che agiscono sulla "tenuta indiretta", i Tendini ed i Muscoli.

Il **DASH** medio era di **50,72** alla prima visita con minimo di 16,5 e massimo di 75,25; la **VAS** media era di **7,14** alla prima visita con minimo di 5 e massimo di 9; il Grind test medio era di **2,25** con minimo di 1 e massimo di 3 (TAB. 3).

– In un primo momento terapeutico i pazienti sono stati trattati solo con drenanti della matrice (**Lymphomyosot**<sup>®</sup> gtt e **Galium-Heel**<sup>®</sup> gtt) e il basificante **Gunabasic** (la sera).

Lymphomyosot<sup>®</sup> è stato scelto per l'azione drenante linfatica sulla stasi e sull'edema; Galium-Heel<sup>®</sup> per l'azione detossicante a livello connettivale e per l'effetto positivo sul ricambio della matrice, grazie al quale il medicinale è in grado di antagonizzare la gelificazione del connettivo, contrastando in tal mo-



FIG. 7

Infiltrazione intra- e peri-articolare.



FIG. 8

Infiltrazione della 1ª commissura.



Settimane	0	1	Diff 1° settimana	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Δ	%
<b>DASH</b>	<b>50,72</b>	39,87	21,39%	29,71	24,54	18,00	18,25	20,18	16,50	18,75	14,75	<b>8,13</b>	<b>42,59</b>	<b>83,97</b>
<b>VAS</b>	<b>7,14</b>	6,60	7,56%	5,06	4,44	3,85	3,60	4,20	4,29	2,80	3,33	<b>3</b>	<b>4,14</b>	<b>57,98</b>
<b>Grind test</b>	<b>2,25</b>	2	11,11%	1,367	1,233	0,923	1,111	0,714	0,8	0,667	0,5	<b>0,5</b>	<b>1,75</b>	<b>77,7</b>

TAB. 4

Valori DASH, VAS e Grind test prima e dopo trattamento (10 controlli).

do la spinta degenerativa e la tendenza all'infiammazione cronica.

– Dopo una settimana di terapia domiciliare i pazienti iniziavano il trattamento ambulatoriale con **MD-Small Joints** (1 flaconcino = 2 ml), cui veniva aggiunto 0,5 ml di Lidocaina 2%. L'iniezione i.a. veniva eseguita con 0,7-0,8 ml (tale è la capacità media della TM); la quantità restante (1,0 ml ≈) in sede peri-articolare (FIG. 7).

Venivano inoltre usati 0,5 ml ≈ per una seconda infiltrazione peri-articolare a livello della 1<sup>a</sup> commissura al fine di aggredire la parte profonda della Capsula tra il I ed il II metacarpo, ma soprattutto per infiltrare il Legamento inter-metacarpale con l'intento di stabilizzarlo e di ridurre il conflitto dovuto alla sua lassità (FIGG. 2,8).

Le iniezioni venivano effettuate ogni settimana per 3 o 4 volte; la 4<sup>a</sup> o la 5<sup>a</sup>

venivano effettuate dopo 2 settimane. In 8 pazienti si è reso necessario un ulteriore trattamento dopo altre 2 settimane.

– Alcuni pazienti hanno accusato una recrudescenza della sintomatologia dopo la 1<sup>a</sup> o la 2<sup>a</sup> somministrazione; in 6 casi si è dovuto temporaneamente sospendere la terapia, ma al controllo della settimana successiva il peggioramento era completamente regredito; in alcuni casi vi è stato un miglioramento clinico e psicologico, per cui in tutti i pazienti si è ripreso il trattamento (nessun *drop out*).

Nessun paziente ha avuto necessità di assumere FANS.

Solo ad una paziente, molto ansiosa, si è provveduto a praticare l'anestesia del ramo superficiale del nervo radiale, prima della procedura descritta, per eliminare il dolore delle iniezioni i.a. e p.a.

L'aggiunta di un quantitativo minimo di Lidocaina 2% ha consentito una notevole *compliance* dei pazienti.

La casistica ha confermato la maggior incidenza di RA nel genere femminile.

## RISULTATI

In questo lavoro sono stati inclusi: **1)** pazienti che accusavano dolore in stadi troppo precoci per poter ipotizzare un trattamento chirurgico; **2)** pazienti che non avevano risposto a precedenti terapie, come quella steroidea; **3)** pazienti che, pur avendo indicazione chirurgica, rifiutavano l'intervento.

In ogni caso, si ritiene che più precocemente venga iniziato questo trattamento, maggiori saranno le possibilità di un'efficace risposta clinica.

– L'analisi dei valori DASH, VAS e Grind test dimostra che dopo la prima settimana di trattamento solo con Lymphomyosot®, Galium-Heel® e Gunabasic si è ottenuto un miglioramento del **21,39%** del valore DASH, del **7,56%** del valore VAS e dell'**11,11%** del valore Grind test. Questi dati dimostrano l'efficacia di questo tempo terapeutico preliminare (TAB. 4).

• Valutando poi la differenza dall'inizio alla fine della terapia si evince che il valore DASH si è ridotto di **42,59 punti** (incremento della funzione del **83,97%**); il dolore, secondo la Scala VAS, si è ridotto da **7,14 a 3** con un Delta di **4,14** e conseguentemente una diminuzione del **57,98%**, mentre la lassità è passata da Grind test **2,25 a Grind test 0,5** (miglioramento di **1,75 punti**), ovvero un incremento della tensione capsulo-legamentosa del **77,7%** (TAB. 4).

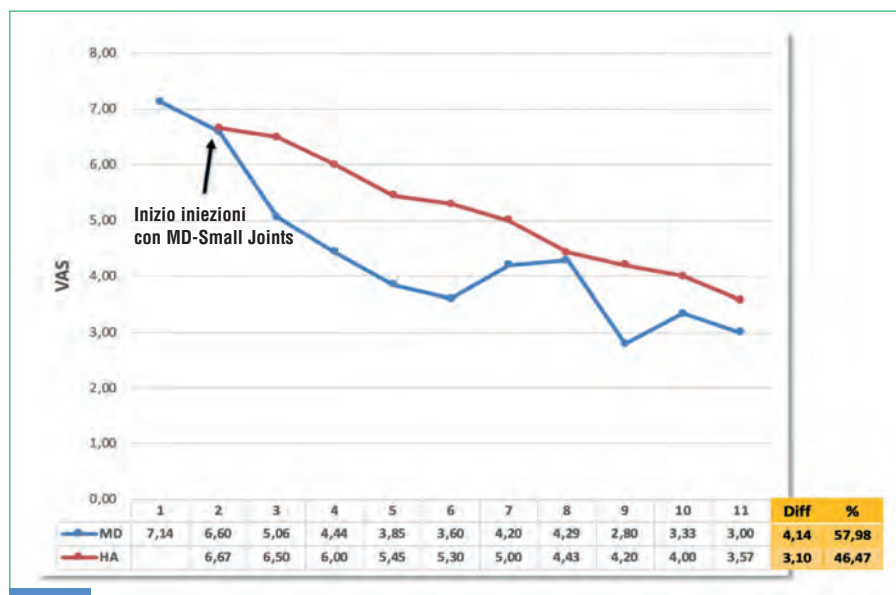


FIG. 9

Confronto VAS: MD-Small Joints vs Acido ialuronico.



## CONFRONTO MD-SMALL-JOINTS VS ACIDO IALURONICO

Il trattamento iniettivo intra-articolare con Acido ialuronico (HA, *Hyaluronic Acid*, NdR) è stato ed è tuttora un altro caposaldo della terapia della RA, utilizzato da Fisiatri e Chirurghi della mano (Strass *et Al.*, 2009; Volpi *et Al.*, 2009; Iannitti *et Al.*, 2011).

– Se si confrontano i valori ottenuti con MD-Small Joints con quelli ottenuti in un lavoro analogo eseguito dallo scrivente (Brunato, 2012) su 51 pazienti trattati con 3 iniezioni endo-articolari di HA somministrate a distanza di 3 settimane l'una dall'altra, si evidenziano queste diversità: a 10 settimane la VAS scende da 6,67 a 3,57.

La differenza è di **3,10** punti contro i **4,14** di MD-Small Joints, il che dimostra un'efficacia maggiore nel controllo del dolore di **1,4 punti** di MD-Small Joints (+ **11,51%**) vs HA.

Quello che colpisce maggiormente è la precoce e netta diminuzione del dolore fin dalle prime settimane di trattamento con MD-Small Joints rispetto all'HA (FIG. 9).

– Confrontando i valori DASH, la riduzione è di 42,59 punti con MD-Small Joints rispetto ai 27,51 punti con HA, un miglioramento della funzione della mano di + **25,7%**.

Con MD-Small Joints l'attività lavorativa quotidiana, verificata con il questionario DASH, era mantenuta con una dolerabilità nettamente inferiore (FIG. 10).

Se si convertono tutti i valori rilevati con DASH, VAS e Grind test, **in scala a 10**, si evince che il miglioramento dei valori DASH e VAS è direttamente proporzionale alla diminuzione del Grind test, ovvero alla riduzione della lassità articolare. Il ripristino della tensione articolare è dovuto all'effetto diretto delle iniezioni con MD-Small Joints sulle strutture capsulo-legamentose ed in particolare sul Legamento inter-metacarpale.

Questa è la dimostrazione clinica osservazionale che l'iniezione locale di MD-Small Joints, ripristinando l'anisotropia

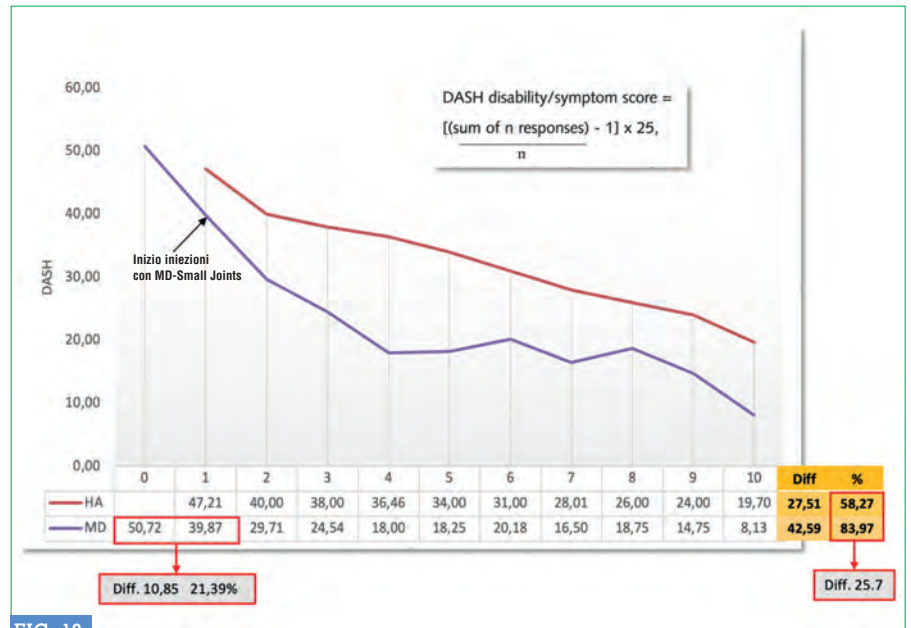


FIG. 10

Confronto DASH: MD-Small Joints vs Acido ialuronico.

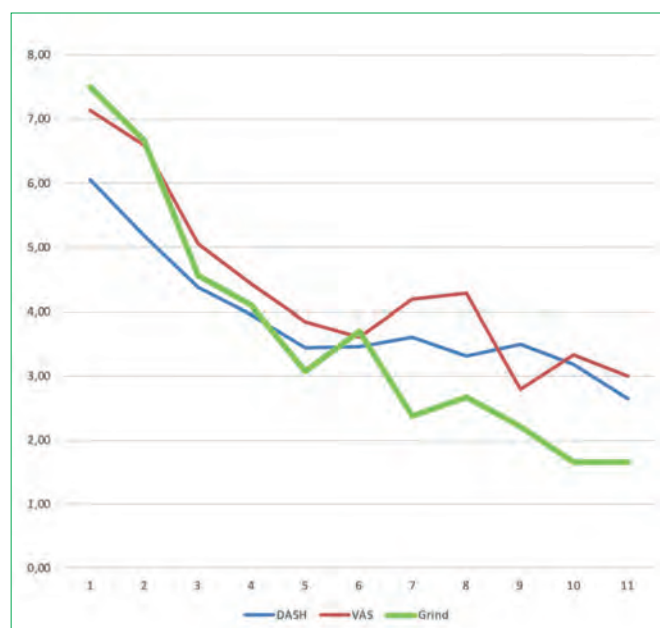


FIG. 11

Comparazione dei valori DASH e VAS in funzione dei valori Grind test.

del collagene, produce un significativo ed immediato miglioramento delle qualità meccaniche del Tessuto danneggiato da cui il miglioramento clinico della RA (FIG. 11).

## DISCUSSIONE

Il trattamento iniettivo della RA con MD-Small Joints ha nettamente migliorato la sintomatologia dei pazienti in pochissime settimane; soprattutto il do-

lore è francamente diminuito, fin da subito, grazie alla rapida riduzione della lassità articolare, dimostrandosi più efficace della terapia con HA.

La maggior parte degli autori (Dias *et Al.*, 2006) considera il trattamento della RA con l'immobilizzazione e l'assunzione di FANS per 2-3 mesi; se la sintomatologia non regredisce, si deve prendere in considerazione l'intervento chirurgico.

Le iniezioni con corticosteroidi agisco-



no sul dolore e possono trovare indicazione quando la terapia conservativa non è stata efficace (Pellegrini, 1992; Swigart *et Al.*, 1999) ma è stato accertato che iniezioni ripetute hanno efficacia decrescente, oltre a danneggiare irrimediabilmente la capsula e la cartilagine articolare (Burton *and* Pellegrini, 1986; Swigart *et Al.*, 1999).

Il trattamento con HA si è dimostrato meno efficace.

► MD-Small Joints si è dimostrato efficace nel ritardare l'eventuale intervento chirurgico garantendo al paziente un rapido miglioramento clinico ed un'aspettativa di rallentamento della patologia; tutto questo in assenza di effetti collaterali e con ottima tollerabilità. ■

#### Ringraziamenti

– Ringrazio vivamente il Prof. Leonello Milani per i competenti consigli, l'importante contributo e la sempre costante disponibilità.

#### Bibliografia

- AA.VV. – Guna Collagen Medical Device (Dossier). Guna Ed., Milano; **2011**.
- Barra V. *et Al.* – Artroplastica in sospensione secondo Ceruso nelle rizoartrosi di grado avanzato. Riv. Chir. Mano. **2003**, 40(3); 221-227.
- Bernardini G. – Rizoartrosi e omeosiniatria. Efficacia di Zeel®T e di MD-SMALL JOINTS a confronto. La Med. Biol., **2018/2**; 15-23.
- Bonola A., Caroli A., Celli L. – La Mano. Piccin Ed., Padova; **1981**.
- Brunato F. – Il trattamento della rizoartrosi trapezio-metacarpale con Acido ialuronico. Atti 50° Congresso Nazionale SICM, Padova; **2012**.
- Brunelli G.A. – La Mano. Manuale di chirurgia. Pagg. 340-349. Ed Hermes. Milano; **2007**.
- Brunelli G.R. *and* Brunelli G.A. – Considerazioni anatomico-patogenetiche. In La Rizoartrosi. Volume 1, pagg. 29-36. Monografie della Società Italiana di Chirurgia della Mano. Mattioli Ed., Parma; **1996**.
- Burton R.I. *and* Pellegrini V.D. – Surgical management of basal joint arthritis of the thumb. Part II: ligament reconstruction with tendon interposition arthroplasty. J Hand Surg Am. **1986** May; 11(3):309-24.
- Caroli A. – Anatomia descrittiva e funzionale della trapezio-metacarpica. In La Rizoartrosi. Volume 1, pagg. 7-28. Monografie della Società Italiana di Chirurgia della Mano. Mattioli Ed., Parma; **1996**.
- Cooney W.P. *and* Chao E.Y.S. – Biomechanical

analysis of static forces in the thumb during hand function. J. Bone Joint Surg. 59A, 27; **1977**.

- Dias R., Chandrasenan J., Rajaratnam V., Burke F.D. – Basal thumb arthritis. Postgrad Med J. **2006** Jan; 83(975): 40-43.
- Glickel S.Z. – Clinical assessment of the thumb trapeziometacarpal joint. Hand Clin. 2001 May;17(2):185-95.
- Iannitti T. *et Al.* – Intra-articular injections for the treatment of osteoarthritis: focus on the clinical use of hyaluronic acid. Drugs R D. **2011**;11(1):13-27.
- Kapandji A. – La rotation du pouce sur son axe longitudinal lors de l'opposition. Rev Chir. Orthop. 57, 1, 3-12; **1971**.
- 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.
- 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.
- Milani L. – I Guna Collagen Medical Devices 10 anni dopo. - Analisi ragionata di 2 recenti importanti ricerche e *update* della letteratura. La Med. Biol., **2019/2**; 3-18.
- Pellegrini V.D. Jr – Osteoarthritis at the base of the thumb. Orthop Clin North Am **1992** Jan; 23(1):83-102.
- Pomerance J.F. – Painful basal joint arthritis of the thumb. Part II: treatment. Am J Orthop. **1995** Jun; 24(6):466-72.
- Scagliati A. – Quindici casi di artrosi polidistrettuale: un esempio di trattamento biologico. La Med. Biol., **1995/Suppl.** al n° 3; 48-50.
- Sollazzo V. *et Al.* – La stabilizzazione tendinea dinamica dell'articolazione trapezio-metacarpale con tendine dell'abduktore lungo del pollice nel trattamento chirurgico della rizoartrosi: la nostra esperienza. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia. **2006**, 32; 241-5.
- Stone K.M. *et Al.* – Regeneration of meniscal cartilage with the use of a collagen scaffold. Analysis of preliminary data. J. Bone Joint Surg. Am., **1997** Dec, 79(12); 1770-7.
- Strass E.J. *et Al.* – Hyaluronic Acid Viscosupplementation and Osteoarthritis. Current Uses and Future Directions. The American Journal of Sports Medicine, Vol. 37, N° 8; **2009**.
- Swigart C.R. *et Al.* – Splinting in the treatment of arthritis of the first carpometacarpal joint. J Hand Surg. **1999**; 24, 86-91.
- Towheed T.E. *et Al.* – Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. **2005** Apr 18;(2): CD002946.
- Volpi N. *et Al.* – Role, metabolism, chemical modifications and applications of hyaluronan. Curr Med Chem. **2009**; 16 (14): 1718-45.

#### N.d.R.

Le voci bibliografiche Bernardini G., **2018**, Milani L., **2010**; **2013**; **2019**; Scagliati A., **1995** sono consultabili in [www.medibio.it](http://www.medibio.it) → **La Medicina Biologica**.

#### Riferimento bibliografico

BRUNATO F. – Il trattamento della Rizoartrosi con MD-Small Joints. La Med. Biol., **2021/3**; 3-12.

#### autore

**Dott. Fabio Brunato**  
– Specialista in Chirurgia d'urgenza  
Chirurgia della Mano

Via Rolando da Piazzola, 11  
I – 35139 Padova





# Treatment of Lateral Epicondylitis with Collagen Injections: a Pilot Study

B. Corrado, G. Mazzuocolo, L. Liguori, V. A. Chirico, M. Costanzo, I. Bonini, G. Bove, L. Curci

Department of Public Health, University Federico II of Naples, Italy

## CORRESPONDING AUTHOR:

Bruno Corrado  
Physical Medicine and Rehabilitation  
Department of Public Health  
University Federico II of Naples  
Via S. Pansini n.5, 80131  
Naples, Italy  
Phone: +390817462796  
E-mail: bruno.corrado@unina.it

## DOI:

10.32098/mltj.04.2019.14

## LEVEL OF EVIDENCE: 4

## SUMMARY

**Background.** Lateral epicondylitis, or tennis elbow, is the prevalent cause of elbow pain among adults. Collagen injections are used to treat different musculoskeletal disorders. Type I porcine collagen has proved to enhance tendon repair in vitro. Aims of the present pilot study were to verify the effects of type I porcine collagen injections on pain and disability in patients with tennis elbow and therefore to check if there are grounds for carry out a randomized controlled trial.

**Methods.** Fifty patients, who have been suffering lateral epicondylitis for at least 6 months, were treated with a series of 5 type I porcine collagen injections, at weekly intervals. The Patient-Rated Tennis Elbow Evaluation questionnaire was employed to verify the effects of collagen injections at 1-month and 3-month follow-up.

**Results.** As regards the baseline, the total score showed an average reduction of 57% (55% in terms of pain and 58% in terms of function) at 1-month follow-up and an average reduction of 66.1% (68.9% in terms of pain and 63.2% in terms of function) at 3-month follow-up. The results were statistically significant ( $p < 0.05$ ) according to the Kruskal-Wallis test.

**Conclusions.** Up until now there were no studies about treatment of tennis elbow with collagen injections. Compared to other regenerative injection therapies, collagen injections seemed to be one of the most effective and fast-acting. The positive findings of this pilot study can be the bases for conducting clinical trials with higher level of evidence.

## KEY WORDS

*collagen; injections; lateral epicondylitis; tendinopathy; tennis elbow*

## BACKGROUND

Lateral epicondylitis (LE), also known as tennis elbow, is a frequent painful syndrome of the elbow, due to tendinopathy of the common extensor tendon at the lateral epicondyle of the humerus (1). The prevalence of LE in adults is between 1% and 3%; it occurs most frequently in the fourth and fifth decades of life, with no gender-related predisposition. As regards etiopathogenesis, causes are not always clearly identified (2). However, the main risk factors are well known: old age, high Body Mass Index (BMI), high total cholesterol levels, previous rotator cuff disease, De Quervain's disease, carpal tunnel syndrome, smoking, and low social status (3). LE is often associated with activities involving repetitive movements, such as grabbing objects,

wrist extension, forearm supination or pronation. The most involved muscles in the pathogenesis of LE are the extensor carpi radialis brevis (ECRB), then the supinator and other extensor muscles such as the extensor carpi radialis longus (ECRL), extensor digitorum (ED), extensor digiti minimi (EDM) and extensor carpi ulnaris (ECU). Despite the name with which this pathology is known, only 5-10% of patients with lateral epicondylitis actually play tennis (4).

Considering the absence of any inflammatory process in the LE histology findings, the inflammation theory of the disease has been fully rejected (5). At this stage, the majority of the authors consider LE as a degenerative process triggered by a single trauma or several repetitive microtrauma (6). Nirschl first described the LE pathogenesis as angiofibroblas-



tic proliferation, in which tendons exhibit hyperactivity of fibroblasts, vascular hyperplasia and unstructured collagen fibers (with loss of the physiological compactness and orientation) (7). More recently, it has been shown that LE tendinosis is characterized by the variability in tendon cell density, the extracellular matrix alteration, the presence of chondroid-like proteins, and the increase of water in the tendon structure. Moreover, an increase in matrix metalloproteinases has been described together with anarchic neovascularization and sprouting of small nerve fibers with receptors for substance P in areas that are physiologically almost entirely deprived of them (8). Another histological feature of LE is the reduction of type I collagen within the tendon structure. Type I collagen is gradually replaced by type III collagen, which shows reduced fiber cross-linking and consequent change of the structure of collagen fibrils (chaotic and not linear anymore). Therefore, the tendon will have less resistance to stresses and will be more susceptible to injuries (9). The above-mentioned histological findings are progressive and lead slowly to clinical symptoms, which are, by the way, quite heterogeneous. Mostly patients refer a pain anteriorly or above the lateral epicondyle of the elbow. The pain typically radiates towards the bellies of forearm extensor muscles. Pain may be intermittent, persistent but mild, or severe with functional disability. Often the pain's trigger is the contraction of carpal and digital extensor muscles. There are several clinical tests for the diagnosis of LE: Maudley's test, Thomson's manoeuvre, the chair lift test and the hand-grip strength evaluation. Imaging can be of use for the diagnosis of LE, above all ultrasounds and Magnetic Resonance (10). The electrodiagnostic evaluation of the posterior interosseous nerve and the elbow X-ray can play an important role in the differential diagnosis (5). Despite the high prevalence of LE, there is still no agreement about treatment. Following limitation of physical activities and analgesic drugs use, a spontaneous remission of the disease may occur. In the event of symptoms persistence, several treatments are available, both conservative and surgical. The aim of the surgical treatment is the debridement of the angiofibrotic tissue produced during the tendon degenerative process and, eventually, the injured tendons reconstruction. LE conservative treatment includes: rest, physical therapy, braces, medicated plaster (11), Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), Extracorporeal Shock-Wave Therapy (ESWT), percutaneous radiofrequency lesioning, laser therapy, acupuncture, and injection therapy (12). Several injection therapy options are available and described in the medical literature, including injection of: corticosteroids, hyaluronic acid (HA), botulinum toxin, platelet-rich plasma (PRP), tenocyte-like cells derived from cutaneous fibroblasts, and stem cells derived from autolo-

gous adipose tissue (12). These injection treatments have shown variable effectiveness and have some criticalities. For example, corticosteroids are useful in the short term, but useless in the long term; PRP or autologous stem cells are expensive and not easy to use.

Collagen injections are used to treat different musculoskeletal disorders (13-15). However, to date no studies on the effectiveness of collagen injections in treating tennis elbow have been published. Biological rationale for the use of type I porcine collagen injections in the treatment of LE was based on the results of the 2018 study by Randelli et al. (16), who stated that type I porcine collagen could induce in tenocytes an anabolic phenotype by stimulating tenocyte proliferation and migration and type I collagen synthesis, maturation, and secretion, thus favoring tendon repair.

The aims of this pilot study were (a) to evaluate the effects of a series of 5 collagen injections (once a week) on pain and disability in a group of patients who have been affected by LE for at least 6 months, and consequently, (b) to investigate whether crucial components of a randomized controlled trial (RCT) will be feasible.

## MATERIALS AND METHODS

This is a prospective observational pilot study and was carried out at Federico II University Hospital in Naples, Italy, Department of Rehabilitation and Orthopedics. The subjects were all outpatients and we enrolled them from January 2017 to October 2018. All the patients who referred symptoms of LE was evaluated to verify the criteria for the enrollment. The inclusion criteria were: (a) age >18 years, (b) clinical symptoms of LE for at least 6 months, (c) lack of therapy in the last 6 months, (d) pain triggered by pression on lateral epicondyle (on proximal insertion of the common extensor tendon), (e) positive Maudley's test and Thomson's manoeuvre, (f) absence of bone lesions on plain X-ray. The exclusion criteria are listed in **table I**. After a full and clear description of the study protocol, all patients enrolled were invited to sign the informed consent. The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and meets the ethical standards of the journal (17) and of the local ethics committee as well.

We enrolled 50 patients, of which 33 males and 17 females, with an average age of  $52.25 \pm 13.25$  years. For the treatment we planned five injections of 2 ml porcine type I collagen, once a week. Injections were performed using the palpatory technique at the level of the proximal insertion of the wrist and fingers extensor tendons on the lateral epicondyle. The palpatory technique has proved to be accurate (18) and with the same effectiveness of the echo-guided method (19). No other treatment has been associated with collagen injections.



**Table I.** Exclusion criteria.

Traumatic elbow injuries in the previous 6 weeks
Elbow instability
Previous surgery of the elbow
Any other pathology affecting the same arm
Cervicobrachial pain syndrome
Contraindications to injection therapy
Any other therapy for epicondylitis in the last 6 months
Hemorrhagic diathesis or anticoagulant therapy
Local or systemic infections
Diabetes or autoimmune diseases
Obesity (Body Mass Index $\geq 30$ )
Definite chronic hyperglycemia (HbA1c $\geq 6.5\%$ )
Hypercholesterolemia (total cholesterol levels $\geq 240$ mg/dL)
Definite hypertension (SBP $\geq 140$ mmHg or DBP $\geq 85$ mmHg)
Pregnancy or feeding time
Psychiatric disorders

Patients were evaluated at the time of enrollment (T0), and one month (T1) and three months (T2) after the last injection by means of the Patient-Rated Tennis Elbow Evaluation (PRTEE) questionnaire. The PRTEE was introduced in clinical practice by MacDermid in 2005 (20). It is a self-compiled 15-item questionnaire that assesses pain and disability in patients with tennis elbow. The PRTEE consists of 2 subscales: pain (5 items) and function (10 items). The function subscale, in its turn, includes usual activities (4 items) and specific activities (6 items). Each item has a score between 0 (no pain or disability) and 10 (the worst possible pain or complete disability). The total score goes from 0 to 100, with the highest scores indicating the worse situation in terms of pain and disability. Pain and function are equally represented in the score. The PRTEE questionnaire is highly reliable, reproducible and sensitive (21). In the present study we used the 2012 Italian version of the PRTEE questionnaire (22).

## RESULTS

The Kruskal-Wallis test and the Dunn's post-hoc analysis were employed for the statistical analysis. The confidence interval was established at 95% ( $p < 0.05$ ). Both the average total score on the PRTEE questionnaire and the average scores of the pain and function subscales have been taken into consideration. At the time of enrollment (T0) the average scores of the PRTEE questionnaire were: (a) total score  $68.42 \pm 16.50$ , (b) pain score  $35.6 \pm 7.57$ , and (c)

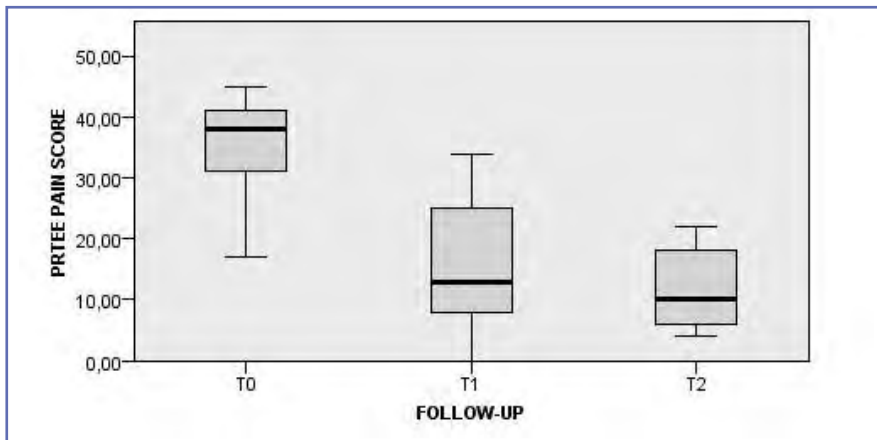
function score  $32.82 \pm 9.96$ . At T1 follow-up (1 month after last injection) the scores were: (a) total score  $29.74 \pm 16.95$ , (b) pain score  $15.9 \pm 8.9$ , function score  $13.84 \pm 9.33$ . At T2 follow-up (3 months after last injection) the scores were: (a) total score  $23.17 \pm 13.68$ , (b) pain score  $11.08 \pm 6.08$ , function score  $12.09 \pm 8.9$ . The Kruskal-Wallis test provided very strong evidence ( $p = 0.000$ ) for all the three variables analysed (pain score, function score and total score). The Dunn's post-hoc tests were carried out in order to analyse the differences between the three pairs of groups (T0-T1, T0-T2, and T1-T2) for each variable. There was always very strong evidence ( $p = 0.000$ ) of a difference between the group T0 and the group T1 and between the group T0 and the group T2. By contrast, there was never evidence of a difference between the group T1 and the group T2 ( $p > 0.05$ ). As regards the score's variations between T0 and T1, we observed a 55% reduction in the pain score, a 58% reduction in the function score, and a 57% reduction in the total score. Finally, with reference to the score's variations between T0 and T2, a 68.9% reduction in the pain score, a 63.2% reduction in the function score and a 66.1% reduction in the total score were registered. No adverse event has been described after collagen injections, except for some cases of burning sensation at the injection site which resolved spontaneously in a few hours.

All the results are summarized in **figures 1, 2 and 3**.

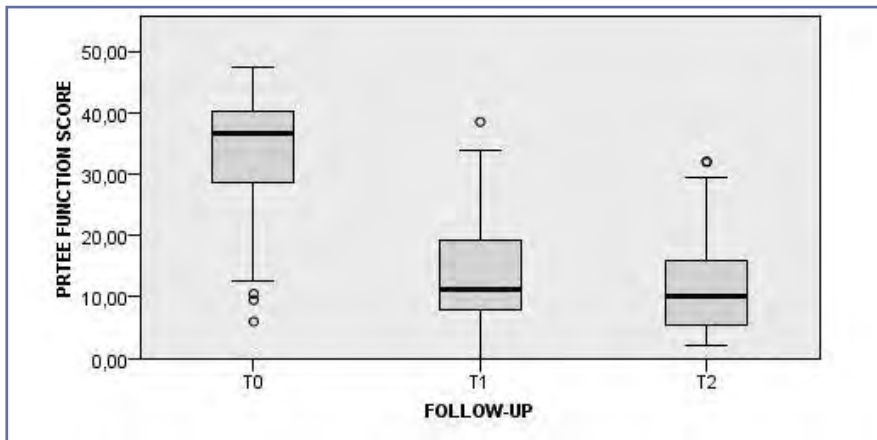
## DISCUSSION

LE is the most frequent cause of elbow pain in adults and, from the etiological point of view, it can be defined as an angiofibroblastic tendinosis. Currently there isn't a consensus regarding the treatment of LE. Many conservative therapeutic approaches have been proposed, both systemic and local, but until now, few of them have valid clinical evidence. Injection therapy is one of the most studied therapeutic approach. This treatment allows the drug to reach the tendon directly, increasing drug effectiveness and reducing systemic side effects. In the recent literature some drugs have proved to be particularly effective in treating LE if administered by infiltration: HA, PRP, dextrose (prolotherapy), high volume 0,9% saline solution and botulinum toxin.

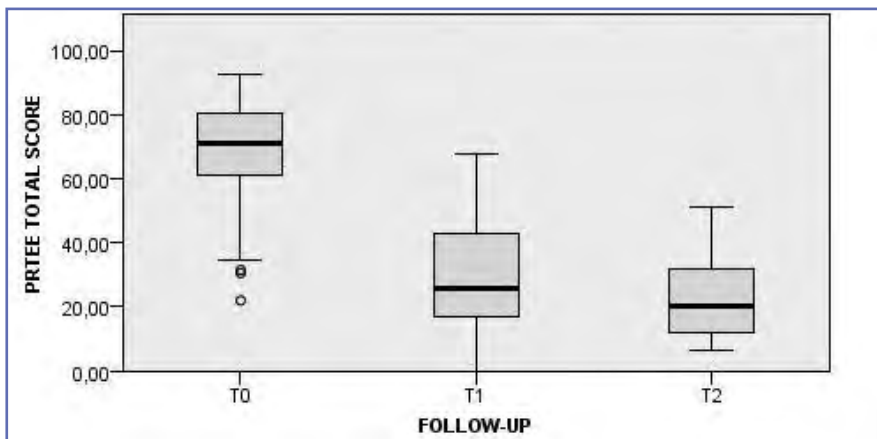
At this stage there aren't in literature studies about collagen injection in the treatment of LE. Therefore, in this pilot study we wanted to evaluate the collagen injection therapy in a cohort of 50 subjects affected by tennis elbow (5 injections, once a week, of type I porcine collagen). The results were evaluated by administering the PRTEE questionnaire, before the first injection, and one month and three months after the last injection. We observed a 57% reduction in the PRTEE total score at T1 follow-up (55% in the PRTEE



**Figure 1.** PRTEE function subscale score at baseline (T0), and 1 month (T1) and 3 months (T2) after the last injection.



**Figure 2.** PRTEE pain subscale score at baseline (T0), and 1 month (T1) and 3 months (T2) after the last injection.



**Figure 3.** PRTEE total score at baseline (T0), and 1 month (T1) and 3 months (T2) after the last injection.

pain score and 58% in the PRTEE function score, respectively). Finally, three months after the last injection, the PRTEE total score achieved a 66.1% reduction (68.9% as regards the pain score and 63.2% as regards the function score).

Since there are no studies on this topic in the literature, we cannot make a direct comparison.

However, it seemed appropriate to compare our results with other studies in which the effectiveness of regenerative injection therapies has been evaluated, such as the injection of hypertonic dextrose and sodium morruate (prolotherapy), the injection of HA and chondroitin sulfate (CS), and finally the injection of PRP associated with a scaffold of human collagen. All the considered studies used the PRTEE questionnaire for the evaluation of results. Therefore, we could make the comparison.

Rabago et al. in 2013 carried out a randomized controlled trial in order to test the effectiveness of injection of hypertonic dextrose and sodium morruate (prolotherapy) in the treatment of tennis elbow (23). Nine patients were treated with prolotherapy and the results were compared with those obtained in a homogeneous control group treated with the “wait-and-see” approach. The average total score of the PRTEE questionnaire in the treated group was reduced by 5.2% after 4 weeks, by 23.8% after 6 weeks, by 53.5% after 16 weeks and by 74.9% after 32 weeks. The differences with the results obtained in the control group were statistically significant at 6 and at 12 weeks, while no statistically significant differences were found at 4 weeks. The control group did not carry out the follow-up evaluation at 32 weeks.

In their 2015 prospective randomized controlled trial, Tosun et al. evaluated the effects of a single HA + CS injection in 25 patients with LE and compared the results with a single cortisone +



anesthetic injection (control group)(24). In the treated group the authors reported a 51.35% of mean total score reduction after 3 months and a 61.72% after 6 months. The difference between the two groups was statistically significant only at the third month follow-up evaluation.

In a recent paper (2019), Farkash et al. showed good results in LE treatment with a single PRP injection plus a scaffold of human collagen (25). Forty patients were enrolled and the results showed a 34% reduction in the average score at 1 month and a 59% at 6 months, compared to baseline values. We can compare our results at 1-month follow-up with those achieved in the studies by Rabago and Farkash. In the aforementioned trials we can see an average total score reduction of 5.2% and 34%, respectively, while in our cohort study we obtained a reduction of 57%. In his study, Tosun described a 51.35% reduction after a 3-month follow up. This result is lower than the one obtained in our sample after the same time of follow-up (66.1%). We underline that the 5 collagen injections, proposed in our therapeutic approach, have obtained better results at 1 month than the single injection of dextrose + morruate and PRP + collagen scaffold (higher difference in the first and less in the second case) and at the same time our protocol

showed greater effectiveness than a single HA + CS injection after a 3-month follow-up.

The present study has several limitations: (a) a relatively small sample, (b) the lack of a control group, (c) the LE diagnosis based solely on history, physical examination and X-ray, and (d) the use of a subjective evaluation tool. However, it should be emphasized that this is a pilot study, and its objective was to evaluate the feasibility of a subsequent randomized controlled clinical trial. To date indeed, this is the first study in the literature on the effectiveness of collagen injection therapy in tennis elbow.

In conclusion, this pilot study has shown that a series of 5 collagen injections, at weekly intervals, is able to reduce significantly pain symptoms and improve the function in a very short time (1 month), in a group of 50 patients with LE. Moreover, we stated that the good results further increase two months later. Therefore, we can conclude that there are grounds for carrying out a RCT to confirm our preliminary data.

## CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that they have no conflicts of interest.

## REFERENCES

1. Longo UG, Franceschetti E, Rizzello G, Petrillo S, Denaro V. Elbow tendinopathy. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2012;2:115-120.
2. Shiri R, Viikari-Juntura E, Varonen H, Heliövaara M. Prevalence and determinants of lateral and medial epicondylitis: a population study. *Am J Epidemiol.* 2006;164:1065-1074.
3. Lee SH, Gong HS, Kim S, Kim J, Baek GH. Is there a relation between lateral epicondylitis and total cholesterol levels? *Arthroscopy.* 2019;35:1379-1384. doi: 10.1016/j.arthro.2019.01.048.
4. Cohen M, da Rocha Motta Filho G. Lateral epicondylitis of the elbow. *Rev Bras Ortop.* 2012;47:414-420. doi: 10.1016/S2255-4971(15)30121-X.
5. Vaquero-Picado A, Barco R, Antuña SA. Lateral epicondylitis of the elbow. *EFORT Open Rev.* 2016;1:391-397. doi: 10.1302/2058-5241.1.000049.
6. De Smedt T, de Jong A, Leemput WV, et al. Lateral epicondylitis in tennis: update on aetiology, biomechanics, and treatment. *Br J Sports Med.* 2007;41:816-819.
7. Richer N, Marchand AA, Descarreaux M. Management of chronic lateral epicondylitis with manual therapy and local cryostimulation: A Pilot Study. *J Chiropr Med.* 2017;16:279-288. doi: 10.1016/j.jcm.2017.07.001.
8. Xu Y, Murrell GAC. The basic science of tendinopathy. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466:1528-1538. doi: 10.1007/s11999-008-0286-4.
9. Riley GP, Harrall RL, Constant CR, Chard MD, Cawston TE, Hazleman BL. Tendon degeneration and chronic shoulder pain: changes in the collagen composition of the human rotator cuff tendons in rotator cuff tendinitis. *Ann Rheum Dis.* 1994;53:359-366. doi: 10.1136/ard.53.6.359.
10. Cha YK, Kim SJ, Park NH, Kim JY, Kim JH, Park JY. Magnetic resonance imaging of patients with lateral epicondylitis: Relationship between pain and severity of imaging features in elbow joints. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2019;S1017-995X:30499-30501. doi: 10.1016/j.aott.2019.04.006. [Epub ahead of print].
11. Frizziero A, Causero A, Bernasconi S, et al. Efficacy of beta-methasone valerate medicated plaster on painful chronic elbow tendinopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2016;6(1):131-139. doi: 10.11138/mltj/2016.6.1.131.
12. Lai WC, Erickson BJ, Mlynarek RA, Wang D. Chronic lateral epicondylitis: challenges and solutions. *Open Access J Sports Med.* 2018;9:243-251. doi: 10.2147/OAJS.M160974.
13. Furuzawa-Carballeda J, Lima G, Llorente L, et al. Polymerized-type I collagen downregulates inflammation and improves clinical outcomes in patients with symptomatic knee osteoarthritis following arthroscopic lavage: a randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:342854. doi: 10.1100/2012/342854.
14. Martin Martin LS, Massafra U, Bizzi E, Migliore A. 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”). *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:94. doi: 10.1186/s12891-016-0948-4.
15. Nitecka-Buchta A, Walczynska-Dragon K, Batko-Kapus-tecka J, Wieckiewicz M. Comparison between collagen and lidocaine intramuscular injections in terms of their efficiency in decreasing myofascial pain within masseter muscles: a randomized, single-blind controlled trial. *Pain Res Manag.* 2018;2018:8261090. doi: 10.1155/2018/8261090.
  16. Randelli F, Menon A, Giai Via A, et al. Effect of a collagen-based compound on morpho-functional properties of cultured human tenocytes. *Cells.* 2018;7(12). pii: E246. doi: 10.3390/cells7120246.
  17. Padulo J, Oliva F, Frizziero A, Maffulli N. Muscles, Ligaments and Tendons Journal – Basic principles and recommendations in clinical and field Science Research: 2018 update. *MLTJ* 2018;8:305–307. doi: 10.32098/mltj.03.2018.01.
  18. Koski JM, Hermunen HS, Kilponen VM, Saarakkala SJ, Hakulinen UK, Heikkinen JO. Verification of palpation-guided intra-articular injections using glucocorticoid-air-saline mixture and ultrasound imaging (GAS-graphy). *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:247-252.
  19. Malahias MA, Kaseta MK, Kazas ST, Megaloikonomos PD, Mavrogenis AF, Babis GC. Image-guided versus palpation-guided injections for the treatment of chronic lateral epicondylopathy: a randomized controlled clinical trial. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2018;50:348-352. doi: 10.1055/a-0732-5556.
  20. Macdermid J. Update: the Patient-rated Forearm Evaluation Questionnaire is now the Patient-rated Tennis Elbow Evaluation. *J Hand Ther.* 2005;18:407–410.
  21. Rompe JD, Overend TJ, MacDermid JC. Validation of the Patient-rated Tennis Elbow
  22. Evaluation Questionnaire. *J Hand Ther.* 2007;20:3-10. doi: 10.1197/j.jht.2006.10.003.
  23. Cacchio A, Necozone S, MacDermid JC, et al. Cross-cultural adaptation and measurement properties of the italian version of the Patient-Rated Tennis Elbow Evaluation (PRTEE) questionnaire. *Phys Ther.* 2012;92:1036-1045. doi: 10.2522/ptj.20110398.
  24. Rabago D, Lee KS, Ryan M, et al. Hypertonic dextrose and morrhuate sodium injections (prolotherapy) for lateral epicondylitis (tennis elbow): results of a single-blind, pilot-level, randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2013;92:587-596. doi: 10.1097/PHM.0b013e31827d695f.
  25. Tosun HB, Gumustas S, Agir I, et al. Comparison of the effects of sodium hyaluronate-chondroitin sulphate and corticosteroid in the treatment of lateral epicondylitis: a prospective randomized trial. *J Orthop Sci.* 2015;20:837-843. doi: 10.1007/s00776-015-0747-z.
  26. Farkash U, Avisar E, Volk I, et al. First clinical experience with a new injectable recombinant human collagen scaffold combined with autologous platelet-rich plasma for the treatment of lateral epicondylar tendinopathy (tennis elbow). *J Shoulder Elbow Surg.* 2019;28:503-509. doi: 10.1016/j.jse.2018.09.007.



See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/344217056>

# Ultrasound-guided collagen injections for treatment of plantar fasciopathy in runners: A pilot study and case series

Article in *Journal of Human Sport and Exercise* · September 2020

DOI: 10.14198/jhse.2020.15.Proc3.30

CITATION

1

READS

137

4 authors:



**Bruno Corrado**

University of Naples Federico II

50 PUBLICATIONS 295 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



**Ilenia Bonini**

Azienda Sanitaria dell'Alto Adige

6 PUBLICATIONS 27 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



**Domiziano Tarantino**

University of Naples Federico II

29 PUBLICATIONS 142 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



**Felice Sirico**

University of Naples Federico II

43 PUBLICATIONS 269 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Adjuvant Therapy in Breast Cancer [View project](#)



Extracorporeal Shockwave Therapy (ESWT) [View project](#)



# Ultrasound-guided collagen injections for treatment of plantar fasciopathy in runners: A pilot study and case series

BRUNO CORRADO , ILENIA BONINI, DOMIZIANO TARANTINO, FELICE SIRICO

Department of Public Health, University Federico II of Naples, Italy

## ABSTRACT

**Background.** Plantar fasciopathy is a frequent source of foot pain in athletes, and it is caused by the degeneration of the proximal insertion of the plantar fascia, usually triggered by repetitive microtrauma. Type I porcine collagen was shown to enhance tendon repair in vitro, and collagen injections are currently used to treat different tendinopathies. The aim of this study is to verify the effectiveness of collagen injections on pain and function in runners with plantar fasciopathy. **Methods.** Runners, who have been suffering from plantar fasciopathy for at least 6 months, were treated with a series of 4 ultrasound-guided type I porcine collagen injections, at weekly intervals. The Visual Analogue Scale, American Orthopedic Foot and Ankle Society-Ankle Hindfoot score and pressure algometry were used to verify the effects of collagen injections at 1-month and 3-month follow-up. **Results. Compared to baseline, minor ( $p \geq .05$ ) and major ( $p \leq .001$ ) improvements on pain and function were registered at 1-month and 3-month follow-up, respectively.** **Conclusion.** This is the first study that evaluates the effectiveness of collagen injections in the treatment of plantar fasciopathy in runners. Despite the limitations of this study, the positive findings could represent the starting point for further clinical trials.

**Keywords:** Plantar fasciitis; Plantar fasciopathy; Chronic plantar fasciitis; Athletes; Runners; Collagen injections.

Cite this article as:

Corrado, B., Bonini, I., Tarantino, D., & Sirico, F. (2020). Ultrasound-guided collagen injections for treatment of plantar fasciopathy in runners: A pilot study and case series. *Journal of Human Sport and Exercise*, 15(3proc), S793-S805. doi:<https://doi.org/10.14198/jhse.2020.15.Proc3.30>

 Corresponding author. Department of Public Health, University Federico II of Naples, Via S. Pansini n.5, 80131 Naples, Italy.

<https://orcid.org/0000-0003-0990-3428>

E-mail: [bruno.corrado@unina.it](mailto:bruno.corrado@unina.it)

Supplementary Issue: Spring Conferences of Sports Science. [Costa Blanca Sports Science Events](#), 19-20 June 2020. Alicante, Spain.

JOURNAL OF HUMAN SPORT & EXERCISE ISSN 1988-5202

© Faculty of Education. University of Alicante

doi:10.14198/jhse.2020.15.Proc3.30





## INTRODUCTION

Plantar fasciopathy (PF) is a musculoskeletal condition that affects the plantar fascia, which is a thick band made by connective tissue that runs from the calcaneal tuberosity forward to the heads of the metatarsal bones, helping to maintain the stability and the arch of the foot (Hormozi et al., 2011; Petraglia et al., 2017). The plantar fascia is divided into three cords, with the central one being the thickest and the most often injured (Meyer et al., 2018). **PF was formerly known as “plantar fasciitis”, but this term is obsolete, since inflammation is absent in this condition.** Nowadays PF is considered a degenerative pathology, more similar to tendinopathy and to a chronic disease, which involves the site of the attachment of the plantar fascia at the medial tubercle of the calcaneus (Petraglia et al., 2017).

PF is a common cause of foot pain in adults, usually a plantar-medial heel pain, typically after a long weight-bearing phase, and it usually worsens the patients' quality of life (Alrashidi et al., 2016; Irving et al., 2008). It has been reported that 10% of people may suffer from symptoms of PF during their lifetime (Monteagudo et al., 2018; Riddle et al., 2003). PF affects both sexes, ranging from sedentary individuals to athletes, with women being affected slightly more often than men (Orchard, 2012; Taunton et al., 2002). The peak incidence of PF occurs in people aged between 45 and 65 years (Riddle and Schappert, 2004). PF is experienced in both recreational and elite athletes and is reported in different sports (Orchard, 2012). A recent review concerning ankle and foot injuries in sport pointed out that PF is mainly reported in runners (Sobhani et al., 2013). The incidence of PF in runners ranges from 4.5 to 10%, and represents the third most frequently experience running-related musculoskeletal injuries (Lopes et al., 2012). A recent prospective study analysed the novice running-related injuries, revealing that PF accounts for about 5% (Nielsen et al., 2014). In ultramarathon runners PF has an incidence of about 11% (Hoffman and Krishnan, 2014). In runners, PF seems to be associated with overuse, training errors, and improper or excessively worn footwear (Rompe, 2009).

Diagnosis of PF is essentially clinical (Oliva et al., 2017). The cardinal symptom of PF is the intense and acute heel pain localized primarily where plantar fascia attaches to the anterior calcaneus (Petraglia et al., 2017). A runner typically reports a sensation of pain over the plantar aspect of the foot, typically worse with initial morning ambulation and improved during the course of a run, with worsening pain after discontinuation of activity (Tenforde et al., 2016). Foot stiffness and heel swelling are also present (Goff and Crawford, 2011). The Windlass test can be performed to confirm the diagnosis, although it has a low sensitivity (De Garceau et al., 2003).

In the case of uncertain diagnosis or when patient presents a persistent heel pain, instrumental analysis can be performed (Petraglia et al., 2017). Diagnostic imaging is recommended when patient suffers of persistent heel pain after 4-6 months of conservative approaches or in case of atypical symptoms or signs (Neufeld and Cerrato, 2008). Plain radiography, magnetic resonance imaging (MRI), diagnostic ultrasonography (US), nerve conduction study and bone scans can be carried out for differential diagnosis (Petraglia et al., 2017). US is a very useful, non-invasive, well-tolerated and reliable tool to confirm the diagnosis (Alrashidi et al., 2016; Lim et al., 2016). It can be used for follow-up and monitoring the improvement after initiation of therapy (Alrashidi et al., 2016). US features of PF include a thickened (> 4 mm) and hypoechoic aponeurosis close to its calcaneal attachment (Elias et al., 2013). Shear wave elastography (SWE) allows quantitative assessment of the stiffness of the plantar fascia and can highlights the classic alterations of PF (Corrado et al., 2019; Schillizzi et al., 2020; Vola et al., 2018). Contrary to popular belief, recent studies have demonstrated no correlation between fascial thickness and degree of symptoms (Meyer et al., 2018).



The crucial aims of PF management are the reduction of pain, the improvement of quality of life, including both the return to daily physical activity and physical fitness (; (Petraglia et al., 2017). Around 90% of patients with PF will find that their symptoms resolve within 12 months with conservative treatment (Crawford and Thomson, 2003), but about one tenth of cases may fail to respond to it. The first level of treatment would include the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), specific physical exercises (such as **stretching of the plantar fascia**), **foot insoles**, **night splints**, **ice massage**, and **patient's instructions** to lose weight, activity modifications, and not to use flat shoes or walk barefoot (Akinoğlu and Köse, 2018; Celik et al., 2016; Cinar et al., 2018; Huffer et al., 2017; Lim et al., 2016, 2016; Montesano et al., 2020; Oliva et al., 2017; Palermi et al., 2020; Sirico et al., 2018). Other treatment options are local injections of corticosteroids (CSs) (Gurcay et al., 2017), anaesthetic, and botulinum toxin (Ahmad et al., 2017); extracorporeal shock wave therapy (Corrado et al., 2019; Hsu et al., 2018; Reilly et al., 2018); ultrasound scanning; radiofrequency ablation (Akinoğlu and Köse, 2018; Ozan et al., 2017); cryopreserved human amniotic membrane injections (Hanselman et al., 2015); prolotherapy (Kim and Lee, 2014; Ryan et al., 2009); ozone injections (Bahrami et al., 2019); hyaluronic acid injections (Kumai et al., 2018); platelet-rich plasma injections (PRP) (Chen et al., 2019; Franceschi et al., 2014; Singh et al., 2017; Sirico et al., 2017; Soraganvi et al., 2019); and surgical, such as endoscopic release (Al-Ashhab et al., 2018; Bernhard et al., 2018; Oliva et al., 2017). However, as yet, there is no consensus regarding the optimal treatment method (Corrado et al., 2019, Eftekharsadat et al., 2016; Kiter et al., 2006; Say et al., 2014).

To our knowledge, only one study by Kim et al. (Kim et al., 2016) explored the effects of collagen injections for PF after unsuccessful conservative treatment with NSAIDs, night splints, and stretching exercises for at least 3 months, reporting an increased tissue elasticity after treatment. Given the degenerative nature of PF, that encompasses collagen degeneration, the rationale behind the use of collagen injections is that collagen is a major extracellular matrix component in tendons and ligaments, and it contributes to the entrapment, local storage, and delivery of growth factors and cytokines. Collagen also plays an important role in organ development, wound healing, and tissue repair (Hay, 1981). Injectable collagen is used to treat different tendinopathies (Corrado et al., 2020; Corrado et al., 2019), because of its ability to stimulate synthesis, maturation and secretion of endogenous type I collagen (Randelli et al., 2018).

The aims of this prospective pilot study and case series are: (a) to evaluate the effectiveness of US-guided collagen injections in the treatment of PF in a group of runners, and (b) to examine the feasibility of such an intervention that is intended to be used in a larger scale and higher quality studies.

No studies on the effectiveness of collagen injections in treating PF in runners have been published to date.

## MATERIALS AND METHODS

This is a prospective observational pilot study carried out at the Federico II University Hospital of Naples, Italy. The subjects of our study were all outpatients, enrolled from September 2019 to November 2019. The patients were non-professional marathon runners who have been suffering from PF for at least 6 months. All patients underwent US and X-ray before the enrolment.

The inclusion criteria were: age > 18 years, pain over the plantar aspect of the foot (typically worse with initial morning ambulation and improved while running), sharp pain elicited by palpation of the medial plantar calcaneal region, a positive Windlass test, US evidence of increased plantar fascia thickness, and lack of therapy in the last 6 months.



The exclusion criteria were: previous foot and ankle surgery, inflammatory arthritis, X-ray evidence of heel spur, and previous fractures, bone tumours or osteonecrosis of the ankle and foot.

After a full and clear description of the study protocol, all the enrolled patients were invited to sign the informed consent. The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and met the ethical standards of the local ethics committee.

Ten patients were enrolled (7 males and 3 females), with an average age of  $34 \pm 8$  years. Regarding the treatment, four US-guided injections of 2 ml porcine type I collagen were planned once a week. All injections were performed by a single physician with over ten years of experience. There is strong evidence that the accuracy of US guidance is greater than that of palpation guidance (Hall, 2013). Injections were performed with the patients lying face down on the examination table. A 22-gauge needle was inserted with a medial approach under US guidance, aligned to the long axis of the US transducer. The needle was directed anteriorly to the insertion of the plantar fascia on the calcaneal bone, in the region of the maximal thickness of the fascia. When the tip of the needle was seen in the correct position, then collagen was slowly injected.

Patients were invited to not rest after each injection, but only to avoid foot and ankle overloading for 24 hours. Patients were advised to interrupt their sporting activities during the treatment and until the last follow-up. No other treatment was associated with collagen injections.

Patients were evaluated at the time of enrolment (T0), one month (T1) and three months (T2) after the last injection. Pain was assessed using the 10 cm-Visual Analogue Scale (VAS) and the pressure algometry. Assessment of function was conducted using the Italian version of the American Orthopedic Foot and Ankle Society – Ankle-Hindfoot (AOFAS-AH) score.

Pressure algometry is a semiquantitative method used to evaluate the pain threshold in tissues. The pressure algometry has been validated to determine pain threshold (Walton et al., 2011; Ylinen et al., 2007), and it has been found repeatable and stable (Frank et al., 2013). The pressure algometer used in this study was a Force Dial™ FDK 20 (Wagner Instruments, Greenwich USA). The pressure was measured in kilogram per square centimetre (Kg/cm<sup>2</sup>). The measurement was conducted on the most sensitive point of the plantar fascia. The algometer contact head was aligned perpendicularly to the skin and the pressure gradually increased until the patient reported pain (i.e. pain tolerance). This process was repeated three times at the same point on the plantar fascia, then an average of the three readings was recorded. Higher algometer scores indicated greater pressure threshold and less tenderness, and vice versa.

The AOFAS-AH score comprises nine questions and covers three categories: pain (40 points), function (50 points) and alignment (10 points), for a total of 100 points. Although it has yet to be validated, the AOFAS-AH is one of the most widely-used score in clinical studies concerning ankle and foot, and it remains in use at a substantially higher rate than other scales that have been validated (Leigheb et al., 2016).

Results were calculated as mean and standard deviation. Statistical significance was analysed by one-way nonparametric ANOVA (Kruskal Wallis test). The confidence interval was established at 95% ( $p < .05$ ). Statistical analysis was performed using IBM SPSS version 20 for Windows.



RESULTS

Means and standard deviations of VAS, pressure algometry, and AOFAS-AH are listed in Table 1.

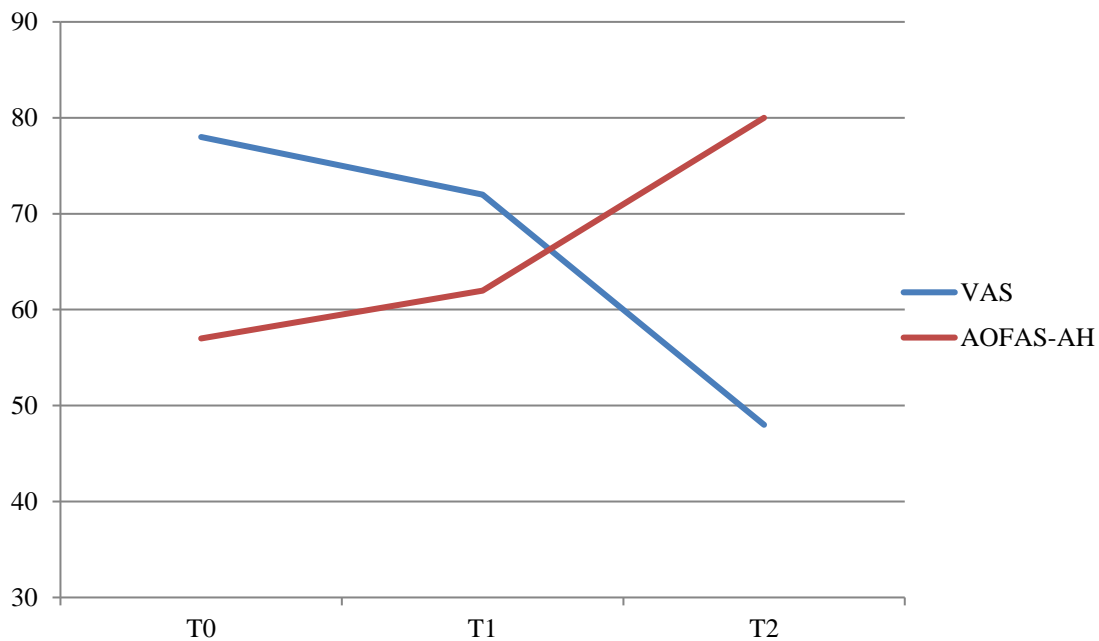
Table 1. Means and standard deviations of VAS, pressure algometry, and AOFAS-AH at different follow-up times.

Outcome measures	T0	T1	T2
VAS 0-10	7.8 ± 0.79	7.2 ± 0.63 $\Delta = 7.7\%$ $p = .98$	4.8 ± 0.79 $\Delta = 38.5\%$ $p < .001$
Pressure algometry kg/cm <sup>2</sup>	4.45 ± 0.29	4.65 ± 0.26 $\Delta = 4.5\%$ $p = .11$	5.2 ± 0.2 $\Delta = 16.9\%$ $p < .001$
AOFAS-AH 0-100	57.4 ± 4.09	62.3 ± 3.74 $\Delta = 8.5\%$ $p = .19$	80.8 ± 3.26 $\Delta = 40.8\%$ $p < .001$

Note: VAS = Visual Analogue Scale; AOFAS-HF = American Orthopedic Foot Ankle Society – Hind Foot;  $\Delta$  = relative delta.

At the baseline, mean scores of VAS, pressure algometry, and AOFAS-AH were 7.8, 4.45 Kg/cm<sup>2</sup>, and 57.4, respectively.

At 1-month follow up, evaluation of VAS and pressure algometry showed a not statistically significant improvement in pain relief (mean VAS score = 7.2; mean algometry score = 4.65 Kg/cm<sup>2</sup>). Regarding the improvement of function, the average AOFAS-AH at T1 was 63.3, and even in this case the difference was not statistically significant ( $p = .19$ ).



Note: VAS = Visual Analogue Scale; AOFAS-HF = American Orthopedic Foot Ankle Society – Hind Foot.

Figure 1. Trends of VAS and AOFAS-AH over time.



At 3-month follow up, improvement in pain and function became greater and statistically significant. The average scores of VAS, pressure algometry, and AOFAS-AH were 4.8, 5.2 Kg/cm<sup>2</sup>, and 80.8, respectively ( $p < .001$ ). Trends of VAS and AOFAS-AH over time are shown in Figure 1.

No adverse event was reported after collagen injections, except for some cases of burning sensation at the injection site which resolved spontaneously in a few hours.

## DISCUSSION

PF is a common cause of heel pain and foot impairment in both elite and recreational athletes. Different approaches are available for the treatment of PF, either conservative and surgical. Approximately 90% of patients with PF can be successfully treated without surgery (Monteagudo et al., 2018).

Injections are one of the several conservative interventions used to treat PF, with CSs and PRP being the most commonly administered drugs.

Several studies showed that CSs injections provide pain relief in the short term, but they do not provide a long-lasting effect (no more than one month) and could carry some risk of complications such as plantar fascia rupture and plantar fat pad atrophy (David et al., 2017; Tatli and Kapasi, 2009).

PRP injections seem to be a safer modality when compared to CSs injections, and it was suggested that PRP affects collagen catabolism and irregular vascularization in chronic PF (Monto, 2013). A recent systematic review pointed out that PRP injections were associated with improved pain and function at 3-month follow-up (Singh et al., 2017). However, adverse event rates and costs of PRP injections for the treatment of PF have not been properly analysed.

To our knowledge, in the current scientific literature only one study by Kim et al. reported the outcomes of collagen injections for treating PF, but not in athletes (Kim et al., 2016). Kim and colleagues evaluated the effectiveness of a series of three collagen injections in the treatment of PF using US elastography. Patients showed significantly increased strain ratios in their calcaneal insertions after collagen injections, proving the regenerative effect of such a therapy (Kim et al., 2016).

In our pilot study, we wanted to evaluate the effectiveness of collagen injection therapy in a group of ten runners affected by chronic PF (four injections of type I porcine collagen, once a week).

A direct comparison of results is possible only with the study by Kim et al., even if the assessment tool is a little bit different. In the study by Kim et al., the pain relief was assessed using the 100 mm-VAS three months after the last collagen injection (Kim et al., 2016). The mean 100 mm-VAS scores were, before and after treatment, respectively 71.8 and 43.9. A 38.9% reduction of the pain score was registered. In our study, the mean VAS scores were 7.8 and 4.8 at T0 and T2 (3-month follow-up), respectively. We observed a 38.5% reduction of the pain after treatment. Therefore, the results between our study and the one by Kim and colleagues are totally comparable (M. Kim et al., 2016).

Our results can be also compared with those of different injectable therapies frequently used for the management of PF.



Jain et al. aimed to compare the efficacy of PRP to traditional CS injection in the treatment of chronic PF at three, six and twelve months after injection (Jain et al., 2015). Patients were assessed using the 10 cm-VAS for pain and the AOFAS-AH score for function.

The CSs group had a pre-treatment average score of 8.27 and 56.70 for VAS and AOFAS-AH respectively, while the PRP group had a pre-treatment average score of 8.30 e 58.63 for VAS and AOFAS-AH respectively. At three months post-treatment, the VAS and AOFAS-AH average scores improved, respectively, to 2.83 and 86.37 as regards to the CS group, and improved, respectively, to 3.50 and 83.70 as regards to the PRP group.

Comparing our results with those achieved by Jain et al., we can state that collagen injections at 3-month follow-up reach the same pain relief and function restoration similar to those of PRP injections (Jain et al., 2015).

Mahindra et al. compared the effects of PRP and CSs injections in the treatment of chronic PF. Patients were assessed using the 10 cm-VAS for pain and the AOFAS-AH score before injection, at three weeks, and at 3-month follow-up (Mahindra et al., 2016).

Mean VAS score in the PRP and CSs groups decreased, respectively, from 7.44 and 7.72 at the pre-injection time to 3.76 and 2.84 at 3-week follow-up and, respectively, to 2.52 and 3.64 at 3-month final follow-up. Mean AOFAS-AH score in the PRP and CSs groups improved, respectively, from 51.56 and 55.72 at the pre-injection time to 83.92 and 86.6 at 3-week follow-up and, respectively, to 88.24 and 81.32 at the final 3-month follow-up. The authors concluded that PRP injection is as effective or more effective than CSs injection in treating chronic PF.

In comparison to our findings, we can state that CSs are slightly more effective for pain relief and functional improvement in the short term compared to PRP and much more effective compared to collagen but, at an intermediate term, PRP and collagen are more effective than CSs, especially regarding the disability reduction.

Summarizing, CSs injection resulted in short-term benefit (no more than 1 month) with an associated increased risk of rupture of the plantar fascia and fat pad atrophy especially if frequently repeated, whereas PRP injections were associated with improved pain and function at 3-month follow-up even if no clear information regarding adverse event rates or costs have been provided until now.

In our pilot study, adverse events were not observed neither during nor after the treatment, and the cost-benefit ratio was judged positive by the enrolled patients.

The preliminary findings of our study let us suppose that collagen injections are useful for treating PF. Since collagen is a structural protein of the plantar fascia, injectable collagen works not just healing, but also **restoring the tissue's native function. Endogenous collagen synthesis, maturation, and secretion are also** stimulated by injectable collagen, thus favouring plantar fascia repair. The effectiveness at the intermediate term and the lack of side effects could be explained on the basis of the above-mentioned reasons.

The present study has some limitations: (a) a small sample, (b) the lack of a control group, and (c) the short follow-up time. However, it should be highlighted that this is a pilot study and that is, to our knowledge, the only study on the effectiveness of collagen injection therapy for PF in athletes.



In conclusion, our pilot study pointed out that a series of four type I porcine collagen US-guided injections, at weekly intervals, is able to reduce significantly pain symptoms and to improve function in a group of 10 runners with PF at 3-month follow-up.

Higher quality studies with a greater number of patients are needed to confirm our preliminary studies and draw more definitive conclusions on the role of collagen injections in the management of PF.

## REFERENCES

- Ahmad, J., Ahmad, S. H., & Jones, K. (2017). Treatment of Plantar Fasciitis With Botulinum Toxin. *Foot & Ankle International*, 38(1), 1-7. <https://doi.org/10.1177/1071100716666364>
- Akinoğlu, B., & Köse, N. (2018). A comparison of the acute effects of radial extracorporeal shockwave therapy, ultrasound therapy, and exercise therapy in plantar fasciitis. *Journal of Exercise Rehabilitation*, 14(2), 306-312. <https://doi.org/10.12965/jer.1836048.024>**
- Al-Ashhab, M. E., Elbegawy, H. E.-D. A., & Hasan, H. A. A. (2018). Endoscopic Plantar Fasciotomy Through Two Medial Portals for the Treatment of Recalcitrant Plantar Fasciopathy. *The Journal of Foot and Ankle Surgery: Official Publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons*, 57(2), 264-268. <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2017.09.004>
- Alrashidi, Y., Barg, A., Kampmann, M., & Valderrabano, V. (2016). Plantar Fasciitis in Sport. In V. Valderrabano & M. Easley (A c. Di), *Foot and Ankle Sports Orthopaedics* (pagg. 201-207). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-15735-1\\_21](https://doi.org/10.1007/978-3-319-15735-1_21)
- Bahrami, M. H., Raeissadat, S. A., Barchinejad, M., Elyaspour, D., & Rahimi-Dehghan, S. (2019). Local ozone (O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub>) versus corticosteroid injection efficacy in plantar fasciitis treatment: A double-blinded RCT. *Journal of Pain Research*, 12, 2251-2259. <https://doi.org/10.2147/JPR.S202045>
- Bernhard, K., Ng, A., Kruse, D., & Stone, P. A. (2018). Surgical Treatment of Bone Marrow Lesion Associated with Recurrent Plantar Fasciitis: A Case Report Describing an Innovative Technique Using Subchondroplasty®. *The Journal of Foot and Ankle Surgery: Official Publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons*, 57(4), 811-815. <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2017.11.012>
- Celik, D., Kuş, G., & Sirma, S. Ö. (2016). Joint Mobilization and Stretching Exercise vs Steroid Injection in the Treatment of Plantar Fasciitis: A Randomized Controlled Study. *Foot & Ankle International*, 37(2), 150-156. <https://doi.org/10.1177/1071100715607619>
- Chen, Y.-J., Wu, Y.-C., Tu, Y.-K., Cheng, J.-W., Tsai, W.-C., & Yu, T.-Y. (2019). Autologous Blood-Derived Products Compared With Corticosteroids for Treatment of Plantar Fasciopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 98(5), 343-352. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001070>
- Cinar, E., Saxena, S., & Uygur, F. (2018). Combination Therapy Versus Exercise and Orthotic Support in the Management of Pain in Plantar Fasciitis: A Randomized Controlled Trial. *Foot & Ankle International*, 39(4), 406-414. <https://doi.org/10.1177/1071100717747590>
- Corrado, B., Albano, M., Caprio, M. G., Di Luise, C., Sansone, M., Servodidio, V., Russo, S., Vallone, G., Vola, E. A., & Iammarrone, C. S. (2019). Usefulness of point shear wave elastography to assess the effects of extracorporeal shockwaves on spastic muscles in children with cerebral palsy: An uncontrolled experimental study. *Muscles, Ligaments & Tendons Journal (MLTJ)*, 9(1), 124-130. <https://doi.org/10.32098/mltj.01.2019.04>
- Corrado, B., Bonini, I., Chirico, V., Filippini, E., Liguori, L., Magliulo, G., Mazzuocolo, G., Rosano, N., & Gisonni, P. (2020). Ultrasound-guided collagen injections in the treatment of supraspinatus



- tendinopathy: A case series pilot study. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 34(3-S2), 33-39.
- Corrado, B., Mazzuocolo, G., Liguori, L., Chirico, V. A., Costanzo, M., Bonini, I., Bove, G., & Curci, L. (2019). Treatment of Lateral Epicondylitis with Collagen Injections: A Pilot Study. *Muscle Ligaments and Tendons Journal*, 09(04), 584. <https://doi.org/10.32098/mltj.04.2019.14>
- Corrado, Bruno, Ciardi, G., Fortunato, L., & Iammarrone, C. S. (2019). Burnout syndrome among Italian physiotherapists: A cross-sectional study. *European Journal of Physiotherapy*, 21(4), 240-245. <https://doi.org/10.1080/21679169.2018.1536765>
- Corrado, Bruno, Di Luise Carla, & Servodio Iammarrone Clemente. (2019). Management of Muscle Spasticity in Children with Cerebral Palsy by Means of Extracorporeal Shockwave Therapy: A Systematic Review of the Literature. 1-7-7. <https://doi.org/10.1080/17518423.2019.1683908>
- Crawford, F., & Thomson, C. (2003). Interventions for treating plantar heel pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD000416. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000416>
- David, J. A., Sankarapandian, V., Christopher, P. R., Chatterjee, A., & Macaden, A. S. (2017). Injected corticosteroids for treating plantar heel pain in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6, CD009348. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009348.pub2>
- De Garceau, D., Dean, D., Requejo, S. M., & Thordarson, D. B. (2003). The association between diagnosis of plantar fasciitis and Windlass test results. *Foot & Ankle International*, 24(3), 251-255. <https://doi.org/10.1177/107110070302400309>
- Eftekharsadat, B., Babaei-Ghazani, A., & Zeinolabedinzadeh, V. (2016). Dry needling in patients with chronic heel pain due to plantar fasciitis: A single-blinded randomized clinical trial. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 30, 401.
- Elias, D. A., Carne, A., Bethapudi, S., Engebretsen, L., Budgett, R., & O'Connor, P. (2013). Imaging of plantar fascia and Achilles injuries undertaken at the London 2012 Olympics. *Skeletal Radiology*, 42(12), 1645-1655. <https://doi.org/10.1007/s00256-013-1689-1>
- Franceschi, F., Papalia, R., Franceschetti, E., Paciotti, M., Maffulli, N., & Denaro, V. (2014). Platelet-rich plasma injections for chronic plantar fasciopathy: A systematic review. *British Medical Bulletin*, 112(1), 83-95. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldu025>
- Frank, L., McLaughlin, P., & Vaughan, B. (2013). The repeatability of pressure algometry in asymptomatic individuals over consecutive days. *International Journal of Osteopathic Medicine*, 16(3), 143-152. <https://doi.org/10.1016/j.ijosm.2012.10.004>
- Goff, J. D., & Crawford, R. (2011). Diagnosis and Treatment of Plantar Fasciitis. *American Family Physician*, 84(6), 676-682.
- Gurcay, E., Kara, M., Karahmet, O. Z., Ata, A. M., Onat, Ş. Ş., & Özçakar, L. (2017). Shall We Inject Superficial or Deep to the Plantar Fascia? An Ultrasound Study of the Treatment of Chronic Plantar Fasciitis. *The Journal of Foot and Ankle Surgery: Official Publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons*, 56(4), 783-787. <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2017.03.004>**
- Hall, M. M. (2013). The accuracy and efficacy of palpation versus image-guided peripheral injections in sports medicine. *Current Sports Medicine Reports*, 12(5), 296-303. <https://doi.org/10.1097/01.CSMR.0000434103.32478.36>
- Hanselman, A. E., Tidwell, J. E., & Santrock, R. D. (2015). Cryopreserved human amniotic membrane injection for plantar fasciitis: A randomized, controlled, double-blind pilot study. *Foot & Ankle International*, 36(2), 151-158. <https://doi.org/10.1177/1071100714552824>
- Hay, E. D. (1981). Extracellular matrix. *The Journal of Cell Biology*, 91(3 Pt 2), 205s-223s. <https://doi.org/10.1083/jcb.91.3.205s>





- Hoffman, M. D., & Krishnan, E. (2014). Health and Exercise-Related Medical Issues among 1,212 Ultramarathon Runners: Baseline Findings from the Ultrarunners Longitudinal TRacking (ULTRA) Study. *PLoS ONE*, 9(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083867>
- Hormozi, J., Lee, S., & Hong, D. K. (2011). Minimal invasive percutaneous bipolar radiofrequency for plantar fasciotomy: A retrospective study. *The Journal of Foot and Ankle Surgery: Official Publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons*, 50(3), 283-286. <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2011.02.007>
- Hsu, W.-H., Yu, P.-A., Lai, L.-J., Chen, C.-L., Kuo, L.-T., & Fan, C.-H. (2018). Effect of Extracorporeal Shockwave Therapy on Passive Ankle Stiffness in Patients With Plantar Fasciopathy. *The Journal of Foot and Ankle Surgery: Official Publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons*, 57(1), 15-18. <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2017.05.038>
- Huffer, D., Hing, W., Newton, R., & Clair, M. (2017). Strength training for plantar fasciitis and the intrinsic foot musculature: A systematic review. *Physical Therapy in Sport: Official Journal of the Association of Chartered Physiotherapists in Sports Medicine*, 24, 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.ptsp.2016.08.008>
- Irving, D. B., Cook, J. L., Young, M. A., & Menz, H. B. (2008). Impact of chronic plantar heel pain on health-related quality of life. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 98(4), 283-289. <https://doi.org/10.7547/0980283>
- Jain, K., Murphy, P. N., & Clough, T. M. (2015). Platelet rich plasma versus corticosteroid injection for plantar fasciitis: A comparative study. *Foot (Edinburgh, Scotland)*, 25(4), 235-237. <https://doi.org/10.1016/j.foot.2015.08.006>
- Kim, E., & Lee, J. H. (2014). Autologous platelet-rich plasma versus dextrose prolotherapy for the treatment of chronic recalcitrant plantar fasciitis. *PM & R: The Journal of Injury, Function, and Rehabilitation*, 6(2), 152-158. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2013.07.003>
- Kim, M., Choi, Y. S., You, M.-W., Kim, J. S., & Young, K. W. (2016). Sonoelastography in the Evaluation of Plantar Fasciitis Treatment: 3-Month Follow-Up After Collagen Injection. *Ultrasound Quarterly*, 32(4), 327-332. <https://doi.org/10.1097/RUQ.0000000000000233>
- Kiter, E., Celikbas, E., Akkaya, S., Demirkan, F., & Kiliç, B. A. (2006). Comparison of injection modalities in the treatment of plantar heel pain: A randomized controlled trial. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 96(4), 293-296. <https://doi.org/10.7547/0960293>
- Kumai, T., Samoto, N., Hasegawa, A., Noguchi, H., Shiranita, A., Shiraishi, M., Ikeda, S., Sugimoto, K., Tanaka, Y., & Takakura, Y. (2018). Short-term efficacy and safety of hyaluronic acid injection for plantar fasciopathy. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy: Official Journal of the ESSKA*, 26(3), 903-911. <https://doi.org/10.1007/s00167-017-4467-0>
- Leigheb, M., Janicka, P., Andorno, S., Marcuzzi, A., Magnani, C., & Grassi, F. (2016). Italian translation, cultural adaptation and validation of the «American Orthopaedic Foot and Ankle Society's (AOFAS) ankle-hindfoot scale». *Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis*, 87(1), 38-45.
- Lim, A. T., How, C. H., & Tan, B. (2016). Management of plantar fasciitis in the outpatient setting. *Singapore Medical Journal*, 57(4), 168-171. <https://doi.org/10.11622/smedj.2016069>
- Lopes, A. D., Hespagnol Júnior, L. C., Yeung, S. S., & Costa, L. O. P. (2012). What are the main running-related musculoskeletal injuries? A Systematic Review. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 42(10), 891-905. <https://doi.org/10.1007/BF03262301>
- Mahindra, P., Yamin, M., Selhi, H. S., Singla, S., & Soni, A. (2016). Chronic Plantar Fasciitis: Effect of Platelet-Rich Plasma, Corticosteroid, and Placebo. *Orthopedics*, 39(2), e285-289. <https://doi.org/10.3928/01477447-20160222-01>



- Meyer, N. B., Jacobson, J. A., Kalia, V., & Kim, S. M. (2018). Musculoskeletal ultrasound: Athletic injuries of the lower extremity. *Ultrasonography* (Seoul, Korea), 37(3), 175-189. <https://doi.org/10.14366/usg.18013>
- Monteagudo, M., de Albornoz, P. M., Gutierrez, B., Tabuenca, J., & Álvarez, I. (2018). Plantar fasciopathy: A current concepts review. *EFORT Open Reviews*, 3(8), 485-493. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.3.170080>
- Montesano, P., Daniele, M., Maurizio Di Silvestro, Giulia, C., Tafuri, D., & Mazzeo, F. (2020). Effects of combined training program, controlled diet and drugs on middle-distance amateur runners: A Pilot Study. 13(1), 17-22.
- Monto, R. R. (2013). Platelet-rich plasma and plantar fasciitis. *Sports Medicine and Arthroscopy Review*, 21(4), 220-224. <https://doi.org/10.1097/JSA.0b013e318297fa8d>
- Neufeld, S. K., & Cerrato, R. (2008). Plantar fasciitis: Evaluation and treatment. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 16(6), 338-346. <https://doi.org/10.5435/00124635-200806000-00006>
- Nielsen, R. O., Rønnow, L., Rasmussen, S., & Lind, M. (2014). A prospective study on time to recovery in 254 injured novice runners. *PloS One*, 9(6), e99877. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099877>
- Oliva, F., Piccirilli, E., Tarantino, U., & Maffulli, N. (2017). Percutaneous release of the plantar fascia. New surgical procedure. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, 7(2), 338-340. <https://doi.org/10.11138/mltj/2017.7.2.338>
- Orchard, J. (2012). Plantar fasciitis. *BMJ* (Clinical Research Ed.), 345, e6603. <https://doi.org/10.1136/bmj.e6603>
- Ozan, F., Koyuncu, Ş., Gürbüz, K., Öncel, E. S., & Altay, T. (2017). Radiofrequency Thermal Lesioning and Extracorporeal Shockwave Therapy: A Comparison of Two Methods in the Treatment of Plantar Fasciitis. *Foot & Ankle Specialist*, 10(3), 204-209. <https://doi.org/10.1177/1938640016675408>**
- Palermi, S., Sacco, A. M., Belviso, I., Romano, V., Montesano, P., Corrado, B., & Sirico, F. (2020). Guidelines for Physical Activity-A Cross-Sectional Study to Assess Their Application in the General Population. Have We Achieved Our Goal? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(11). <https://doi.org/10.3390/ijerph17113980>
- Petraglia, F., Ramazzina, I., & Costantino, C. (2017). Plantar fasciitis in athletes: Diagnostic and treatment strategies. A systematic review. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, 7(1), 107-118. <https://doi.org/10.11138/mltj/2017.7.1.107>
- Randelli, F., Menon, A., Gai Via, A., Mazzoleni, M. G., Sciancalepore, F., Brioschi, M., & Gagliano, N. (2018). Effect of a Collagen-Based Compound on Morpho-Functional Properties of Cultured Human Tenocytes. *Cells*, 7(12). <https://doi.org/10.3390/cells7120246>
- Reilly, J. M., Bluman, E., & Tenforde, A. S. (2018). Effect of Shockwave Treatment for Management of Upper and Lower Extremity Musculoskeletal Conditions: A Narrative Review. *PM & R: The Journal of Injury, Function, and Rehabilitation*, 10(12), 1385-1403. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2018.05.007>
- Riddle, D. L., Pulisic, M., Pidcoe, P., & Johnson, R. E. (2003). Risk factors for Plantar fasciitis: A matched case-control study. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 85(5), 872-877. <https://doi.org/10.2106/00004623-200305000-00015>
- Riddle, D. L., & Schappert, S. M. (2004). Volume of ambulatory care visits and patterns of care for patients diagnosed with plantar fasciitis: A national study of medical doctors. *Foot & Ankle International*, 25(5), 303-310. <https://doi.org/10.1177/107110070402500505>
- Rompe, J. D. (2009). Plantar fasciopathy. *Sports Medicine and Arthroscopy Review*, 17(2), 100-104. <https://doi.org/10.1097/JSA.0b013e3181a3d60e>
- Ryan, M. B., Wong, A. D., Gillies, J. H., Wong, J., & Taunton, J. E. (2009). Sonographically guided intratendinous injections of hyperosmolar dextrose/lidocaine: A pilot study for the treatment of chronic



- plantar fasciitis. *British Journal of Sports Medicine*, 43(4), 303-306. <https://doi.org/10.1136/bjism.2008.050021>
- Say, F., Gürler, D., İnkaya, E., & Bülbül, M. (2014). Comparison of platelet-rich plasma and steroid injection in the treatment of plantar fasciitis. *Acta Orthopaedica Et Traumatologica Turcica*, 48(6), 667-672. <https://doi.org/10.3944/AOTT.2014.13.0142>
- Schillizzi, G., Alviti, F., D'Ercole, C., Elia, D., Agostini, F., Mangone, M., Paoloni, M., Bernetti, A., Pacini, P., Polti, G., Minafra, P., & Cantisani, V. (2020). Evaluation of plantar fasciopathy shear wave elastography: A comparison between patients and healthy subjects. *Journal of Ultrasound*. <https://doi.org/10.1007/s40477-020-00474-7>
- Singh, P., Madanipour, S., Bhamra, J. S., & Gill, I. (2017). A systematic review and meta-analysis of platelet-rich plasma versus corticosteroid injections for plantar fasciopathy. *International Orthopaedics*, 41(6), 1169-1181. <https://doi.org/10.1007/s00264-017-3470-x>
- Sirico, F., Miressi, S., Castaldo, C., Spera, R., Montagnani, S., Di Meglio, F., & Nurzynska, D. (2018). Habits and beliefs related to food supplements: Results of a survey among Italian students of different education fields and levels. *PloS One*, 13(1), e0191424. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191424>
- Sirico, F., Ricca, F., Di Meglio, F., Nurzynska, D., Castaldo, C., Spera, R., & Montagnani, S. (2017). Local corticosteroid versus autologous blood injections in lateral epicondylitis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 53(3), 483-491. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.16.04252-0>
- Sobhani, S., Dekker, R., Postema, K., & Dijkstra, P. U. (2013). Epidemiology of ankle and foot overuse injuries in sports: A systematic review. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 23(6), 669-686. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2012.01509.x>
- Soraganvi, P., Nagakiran, K. V., Raghavendra-Raju, R. P., Anilkumar, D., Wooly, S., Basti, B. D., & Janakiraman, P. (2019). Is Platelet-rich Plasma Injection more Effective than Steroid Injection in the Treatment of Chronic Plantar Fasciitis in Achieving Long-term Relief? *Malaysian Orthopaedic Journal*, 13(3), 8-14. <https://doi.org/10.5704/MOJ.1911.002>
- Tatli, Y. Z., & Kapasi, S. (2009). The real risks of steroid injection for plantar fasciitis, with a review of conservative therapies. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*, 2(1), 3-9. <https://doi.org/10.1007/s12178-008-9036-1>
- Taunton, J. E., Ryan, M. B., Clement, D. B., McKenzie, D. C., Lloyd-Smith, D. R., & Zumbo, B. D. (2002). A retrospective case-control analysis of 2002 running injuries. *British Journal of Sports Medicine*, 36(2), 95-101. <https://doi.org/10.1136/bjism.36.2.95>
- Tenforde, A. S., Yin, A., & Hunt, K. J. (2016). Foot and Ankle Injuries in Runners. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 27(1), 121-137. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2015.08.007>
- Vola, E. A., Albano, M., Di Luise, C., Servodidio, V., Sansone, M., Russo, S., Corrado, B., Servodio Iammarrone, C., Caprio, M. G., & Vallone, G. (2018). Use of ultrasound shear wave to measure muscle stiffness in children with cerebral palsy. *Journal of Ultrasound*, 21(3), 241-247. <https://doi.org/10.1007/s40477-018-0313-6>
- Walton, D. M., Macdermid, J. C., Nielson, W., Teasell, R. W., Chiasson, M., & Brown, L. (2011). Reliability, standard error, and minimum detectable change of clinical pressure pain threshold testing in people with and without acute neck pain. *The Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, 41(9), 644-650. <https://doi.org/10.2519/jospt.2011.3666>
- Ylinen, J., Nykänen, M., Kautiainen, H., & Häkkinen, A. (2007). Evaluation of repeatability of pressure algometry on the neck muscles for clinical use. *Manual Therapy*, 12(2), 192-197. <https://doi.org/10.1016/j.math.2006.06.010>



This work is licensed under a [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) (CC BY-NC-ND 4.0).



## CASE REPORT

# Use of injectable collagen in partial-thickness tears of the supraspinatus tendon: a case report

Bruno Corrado<sup>1,\*</sup>, Ilenia Bonini<sup>1</sup>, Vincenzo Alessio Chirico<sup>1</sup>, Nicola Rosano<sup>2</sup> and Pietro Gisonni<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Public Health, University Federico II of Naples, 80131 Naples, Italy, <sup>2</sup>Department of Advanced Biomedical Sciences, University Federico II of Naples, 80131 Naples, Italy

\*Correspondence address: Department of Public Health, University Federico II of Naples, Italy, Via S. Pansini n.5, 80131 Naples, Italy. Tel: +390817462796; Fax: +390817462881; E-mail: bruno.corrado@unina.it

## Abstract

Management of partial-thickness rotator cuff tears is actually controversial. We treated a patient with a partial-thickness tear of the supraspinatus tendon by a series of four type I porcine collagen ultrasound-guided injections, at weekly intervals. At the same time the patient underwent physical therapy, consisting of motor re-education and proprioceptive exercises. The patient was assessed before the treatment and up to 18 months after the last injection by the Constant–Murley score, the Disability of Arm, Shoulder and Hand questionnaire and ultrasonography. Shoulder pain and functional limitation progressively improved and they almost completely disappeared at the last follow-up. Ultrasonography showed a gradual healing of the partial-thickness tear and a regeneration of the tendon structure. This is the first study on ultrasound-guided injections of type I porcine collagen for the treatment of partial-thickness rotator cuff tears. Future research should confirm the excellent result achieved in this case report.

## INTRODUCTION

Partial-thickness rotator cuff tear (PTRCT) is one of the most common shoulder injuries [1]. The supraspinatus (SSP) tendon is the most affected in PTRCTs [1]. The treatment of PTRCTs remains disputed; non-operative treatment is the first approach [2]. Many injectable therapies have been proposed in the last years with controversial effectiveness [3]. According to literature, this is the first study on ultrasound (US)-guided injections of type I porcine collagen for the treatment of PTRCTs.

## CASE REPORT

In March 2018, a 55-year-old right-handed housewife came to the Physical Medicine and Rehabilitation Practice complaining of pain and functional limitation in the left shoulder, lasting 2 months. She didn't report neither systemic or genetic disorders, nor previous traumas or surgical interventions and nor allergies or intolerances. She suffered from hypothyroidism

and she was in treatment with sodium levothyroxine. She didn't smoke. She was habitually practising free-body gymnastics twice a week. She had already treated the shoulder pain with rest, non-steroidal anti-inflammatory drugs and physical therapy, without improvements.

Based on physical examination we suspected left SSP tendon involvement. We excluded glenohumeral osteoarthritis by X-rays. Shoulder ultrasonography, performed by a radiologist with >20 years of experience in skeletal muscle US, revealed a partial-thickness tear of the articular surface of the SSP tendon (Grade II according to Ellman classification). We decided to treat the patient with a series of four US-guided intratendinous injections of 2-ml porcine type I collagen at weekly intervals in combination with physical therapy. After a full and clear description of the study, the patient was invited to sign the informed consent.

Injections were performed by a single doctor with >10 years of experience using an anterior approach. The patient was seated on a chair with the arm in internal rotation in order to expose as much of the SSP tendon as possible. This position was

†, <https://orcid.org/0000-0003-0990-3428>

Received: July 28, 2020; Revised: September 8, 2020; Accepted: September 21, 2020

Published by Oxford University Press and JSCR Publishing Ltd. All rights reserved. © The Author(s) 2020.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

For commercial re-use, please contact [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com)

Table 1: CM score and DASH questionnaire values

	T0	T1	T2	T3	T4
CM score	47	52	77	84	97
DASH score	57	48	36	34	4

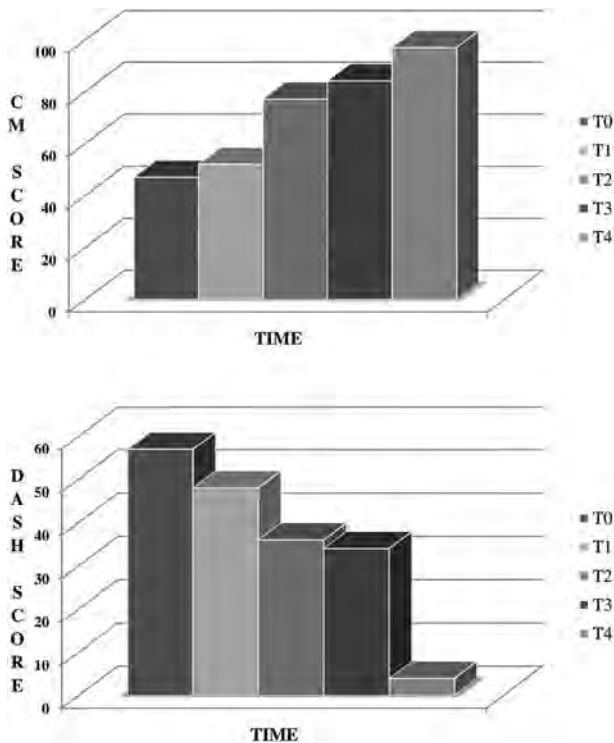


Figure 1: Outcome measures of the CM score and the DASH questionnaire over the time.

best achieved by placing the patient's arm behind her back. A 22-gauge needle was directed towards the tear of the SSP tendon as guided by US until the tip of the needle was seen in the correct position and then the collagen was injected slowly.

Physiokinesitherapy was performed starting from the first injection and during 4 weeks, three times a week, 30 minutes per session and consisted of motor re-education and proprioceptive exercises, with the aim to recover range of motion and strength of the shoulder.

The patient was evaluated at the time of enrolment (T0), right before the third injection (T1), and 1 month (T2), 3 months (T3) and 18 months (T4) after the last injection by means of the Constant-Murley (CM) score and the Disability of the Arm, Shoulder and Hand (DASH) questionnaire. Clinical data are reported in Table 1 and their trends illustrated in Figure 1.

US assessment was performed at T0, T3 and T4 by the same expert radiologist. As shown in Fig. 2, longitudinal US of the SSP tendon at T0 showed a well-defined hypoechoic area, indicating partial-thickness tear of the articular surface of the tendon, without retraction (Grade II according to Ellman classification). Three months following the last injection, the partial-thickness tear became smaller and less defined (Grade I according to Ellman classification). Eventually, the T4 US assessment no longer showed tear within the tendon, which in addition appeared quite regular and isoechoic.

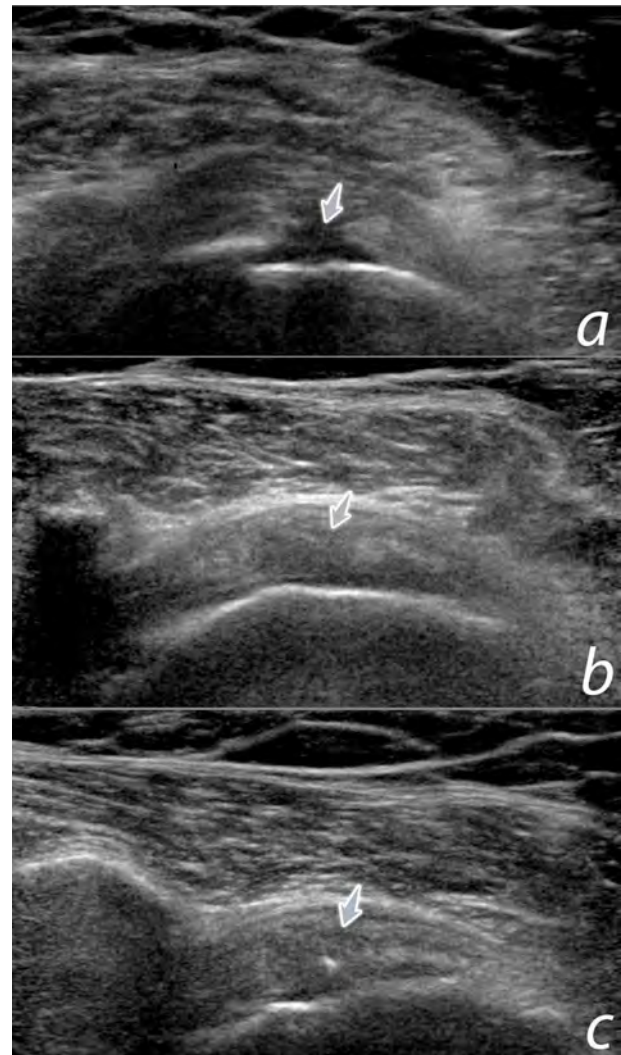


Figure 2: US assessment of the SSP tendon across multiple follow-up intervals. (a) Longitudinal US of the SSP tendon at T0 showed a well-defined partial-thickness tear of the articular surface of the tendon, without retraction (arrow). (b) Three months following the last injection, the partial-thickness tear became smaller and less defined (arrow). (c) At 18-month follow-up, the tendon looked quite regular and isoechoic, without any sign of tear (arrow).

The patient was totally compliant, following all the appointments given. No adverse events have been described after collagen injections.

## DISCUSSION

According to literature, the diagnostic sensitivity and specificity of shoulder US on rotator cuff tear detection has a range of 46–95% and 50–95%, respectively [4]. The variability is highly correlated with the level of experience of the operator and the patterns of the rotator cuff tears [4].

Non-operative treatment is the first approach to PTRCTs, and surgical option has to be considered when the conservative treatment has not effect within the first 6–12 weeks [2]. Physical therapy is the first-line treatment [5]. Rest from exacerbating activity, especially repetitive overhead activity and heavy lifting, can improve the pain component. Cortisone injections may be helpful in alleviating pain in conjunction with physical therapy but offer only short-term effects [3].



Different injectable therapies have been proposed in the past years for the treatment of PTRCTs (e.g. hyaluronic acid, platelet-rich plasma, prolotherapy), but they have achieved controversial effectiveness according to literature [3].

We have decided to treat the PTRCT of our patient with type I collagen injections on the base of (i) the positive effect proved by injectable collagen on the tendon structure of cultured tenocytes [6]; (ii) the good results achieved by collagen patches implanted arthroscopically in the treatment of large and massive RC tears [7] and (iii) the promising outcomes of collagen injections in the treatment of epicondylitis and SSP tendinopathy without tears [8, 9]. Studies of degenerative tendons have found a small but significant decrease in the total collagen content and an increased proportion of collagen type III relative to collagen type I. The increase in the collagen type III to collagen type I ratio was consistent with smaller, less organized and weaker tendons.

This case report has one main limitation: the patient was not previously treated with other injective therapies; so, we cannot state that the positive effect on the PTRCT is certainly due to type I porcine collagen only. It is well known indeed that tendon needling is able to disrupt the chronic degenerative process of tendinopathies favouring localized bleeding and fibroblastic proliferation [10]. However, no data exist on the benefits of tendon needling as a stand-alone treatment for tendon tears.

In conclusion, the tear healing, the improvement in the tendon structure, the clinical and functional positive outcomes and the absence of side effects allow us to propose collagen injections as a valid option for the treatment of PTRCTs. A regenerative effect of collagen injections on tendon structure may be assumed to account the results achieved. More studies are needed to confirm these findings.

#### CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

None declared.

#### ETHICAL APPROVAL

No approval was required.

#### CONSENT

An informed patient consent has been completed and it is held by the treating institution.

#### GUARANTOR

Bruno Corrado.

#### REFERENCES

1. Matthewson G, Beach CJ, Nelson AA, et al. Partial Thickness Rotator Cuff Tears: Current Concepts. *Adv Orthop* 2015;2015:458786. doi: [10.1155/2015/458786](https://doi.org/10.1155/2015/458786).
2. Ryösa A, Laimi K, Äärimala V, Lehtimäki K, Kukkonen J, Saltychev M. Surgery or conservative treatment for rotator cuff tear: a meta-analysis. *Disabil Rehabil*. 2017;39:1357–63. doi: [10.1080/09638288.2016.1198431](https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1198431).
3. Lin MT, Chiang CF, Wu CH, Huang YT, Tu YK, Wang TG. Comparative effectiveness of injection therapies in rotator cuff tendinopathy: a systematic review, pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil* 2019;100:336–49.e15. doi: [10.1016/j.apmr.2018.06.028](https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.06.028).
4. Chang RF, Lee CC, Lo CM. Quantitative diagnosis of rotator cuff tears based on sonographic pattern recognition. *PLoS One*. 2019;14:e0212741. doi: [10.1371/journal.pone.0212741](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212741).
5. Edwards P, Ebert J, Joss B, Bhabra G, Ackland T, Wang A. Exercise rehabilitation in the non-operative management of rotator cuff tears: a review of the literature. *Int J Sports Phys Ther*. 2016;11:279–301.
6. Randelli F, Menon A, Giai Via A, Mazzoleni MG, Sciancalepore F, Brioschi M, et al. Effect of a collagen-based compound on morpho-functional properties of cultured human tenocytes. *Cells*. 2018;7:246. doi: [10.3390/cells7120246](https://doi.org/10.3390/cells7120246).
7. Thon SG, O'Malley L 2nd, O'Brien MJ, Savoie FH 3rd. Evaluation of healing rates and safety with a bioinductive collagen patch for large and massive rotator cuff tears: 2-year safety and clinical outcomes. *Am J Sports Med*. 2019;47:1901–1908. doi: [10.1177/0363546519850795](https://doi.org/10.1177/0363546519850795)
8. Corrado B, Mazzuocollo G, Liguori L, Chirico VA, Costanzo M, Bonini I, et al. Treatment of lateral epicondylitis with collagen injections: a pilot study. *MLTJ* 2019;9:584–9. doi: [10.32098/mltj.04.2019.14](https://doi.org/10.32098/mltj.04.2019.14).
9. Corrado B, Bonini I, Chirico VA, Filippini E, Liguori L, Magliulo G, et al. Ultrasound-guided collagen injections in the treatment of supraspinatus tendinopathy: a case series pilot study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34:33–9.
10. Krey D, Borchers J, McCamey K. Tendon needling for treatment of tendinopathy: a systematic review. *Phys Sportsmed*. 2015;43:80–6. doi: [10.1080/00913847.2015.1004296](https://doi.org/10.1080/00913847.2015.1004296).



THERAPEUTICS

D. Feninno, A. Bonacina

## RIASSUNTO

Questo studio osservazionale propone una metodologia innovativa per la terapia del dolore osteo-articolare: la stretta successione di Mesoterapia con Collagen MD-Shoulder o Collagen MD-Knee e la CHELT Terapia (Laser ad Alta Energia e Crioterapia).

Singolarmente le due metodiche hanno un razionale definito con effetti biologici documentati; il lavoro descrive i risultati della loro applicazione ravvicinata su un campione di 40 pazienti controllati per un periodo di 4 mesi e divisi in 2 Gruppi per patologie di Spalla (20) e di Ginocchio (20).

Per le osservazioni avvenute in 3 tempi, T0, T1 (a 1 mese) e T2 (a 4 mesi), sono stati utilizzati 3 test: *Visual Analogue Scale (VAS)* per il dolore, *Simple Shoulder Test (SST)* oppure *Oxford Knee Score (OKS)* per la funzionalità articolare rispettivamente di Spalla e di Ginocchio.

L'analisi dei dati indica un sensibile miglioramento in tutti i parametri considerati: per quanto riguarda il dolore percepito e riportato in Scala VAS, esso migliora del 50% alla fine del primo mese di terapia (Spalla: 8,5 a T0; 4,55 a T1; 1,2 a T2; Ginocchio: 8,4 a T0; 4,65 a T1; 0,8 a T2); per quanto riguarda la funzionalità articolare, nel primo mese la Spalla migliora del 48% e il Ginocchio del 22% come dimostrato dalle scale funzionali SST (6,55 a T0; 3,65 a T1; 1,15 a T2) e OKS (32,6 a T0; 39,8 a T1; 46,05 a T2).

I risultati suggeriscono un approfondimento per la valutazione circa le interazioni tra i Collagen MDs e la Fotostimolazione con Laser e Crioterapia (CHELT).

## PAROLE CHIAVE

COLLAGEN MEDICAL DEVICES, MESOTERAPIA, CHELT, LASERTERAPIA, CRIOTERAPIA, DOLORE, SPALLA, GINOCCHIO

**SUMMARY:** This observational study proposes an innovative methodology for the treatment of osteo-articular pain, combining in close succession Mesotherapy with Collagen MD-Shoulder or Collagen MD-Knee and CHELT Therapy (High Energy Laser and Cryotherapy).

The two techniques individually have a defined rationale with documented biological effects; this study describes the results of their close application in 40 patients tested for a period of 4 months and divided into 2 Groups, Shoulder (20) and Knee (20), pathologies.

The observation occurred 3 times, at T0, at T1 (at 1 month) and at T2 (at 4 months), applying 3 tests: *Visual Analogue Scale (VAS)* for pain, *Simple Shoulder Test (SST)* or *Oxford Knee Score (OKS)* for the joint functionality of Shoulder and Knee, respectively.

The analysis of the data indicates a significant improvement in all parameters: perceived pain, reported in VAS, improves by 50% after the first month of therapy (Shoulder: 8.5 at T0; 4.55 at T1; 1.2 at T2; Knee: 8.4 at T0, 4.65 at T1; 0.8 at T2); joint functionality in the first month improves by 48% in Shoulder and by 22% in Knee, as shown by the functional scales SST (6.55 at T0; 3.65 at T1; 1.15 at T2) and OKS (32.6 at T0; 39.8 at T1; 46.05 at T2).

The results suggest further studies in order to evaluate the interactions between Collagen MDs injected via classical Mesotherapy and photostimulation with Laser and Cryotherapy (CHELT).

**KEY WORDS:** COLLAGEN MEDICAL DEVICES, MESOTHERAPY, CHELT, LASER THERAPY, CRYO THERAPY, PAIN, SHOULDER, KNEE

## ASSOCIAZIONE DI COLLAGEN MDs E CHELT TERAPIA NEL DOLORE OSTEO-ARTICOLARE DI SPALLA E DI GINOCCHIO

COLLAGEN MEDICAL DEVICES AND CHELT THERAPY IN SHOULDER AND KNEE OSTEO-ARTICULAR PAIN

### INTRODUZIONE

Il dolore osteo-articolare assorbe una percentuale considerevole delle richieste di accesso alla medicina di base; le diverse tipologie algiche che interessano la funzionalità della Spalla ne rappresentano, da sole, il 20% (1).

Scopo di questo studio osservazionale su un campione di **40 pazienti** è verificare come l'applicazione di **Collagen MD-Shoulder** o **Collagen MD-Knee** somministrati con tecnica mesoterapica classica, associata ad energie fisiche innovative (Laser ad Alta Energia e Crioterapia-CHELT) sia in grado di ridurre la sintomatologia algica acuta e cronica in

tempi brevi, oltre che verificare il miglioramento funzionale delle articolazioni di Spalla e di Ginocchio.

Questa metodologia si pone in alternativa innovativa alla terapia medica tradizionale con FANS ed antidolorifici di varia formulazione.

Karu (2) riporta che la Tecnologia Laser a scopo terapeutico può "essere considerata una medicina reale, attraverso la fotobiostimolazione dei tessuti patologici".

Secondo questa indicazione sembra corretto procedere per verificare l'efficacia di queste energie fisiche associate





alla Mesoterapia (3) con Collagen MDs per giungere alla guarigione attraverso la stimolazione delle capacità riparative senza effetti collaterali.  
 – È interessante considerare il maggior effetto biologico e curativo prodotto dall'applicazione combinata.

Per la valutazione oggettiva dei pazienti è stato somministrato un test di autovalutazione funzionale (*Oxford Knee Score - OKS* oppure *Simple Shoulder Test - SST*) (4,5) e la *Visual Analogue Scale (VAS)* (6), al Tempo 0 (inizio terapia), Tempo 1 (ad 1 mese) e Tempo 2 (a 4 mesi).

Lo studio evidenzia come la percezione del dolore, rilevata tramite scala VAS, migliori in tutti i casi fin dal primo mese di trattamento, e come l'associazione delle due metodiche riduca significativamente il dolore articolare, mantenendo ed implementando tale risultato senza ricadute, anche dopo 4 mesi dall'inizio di terapia.

I risultati suggeriscono ulteriori approfondimenti per la valutazione delle interazioni tra Collagen MDs e fotostimolazione CHELT.

### MATERIALI E METODI

L'arruolamento dei pazienti è avvenuto in un periodo di 6 mesi: dopo attenta valutazione, sono stati selezionati **20 casi** con dolore di **Spalla** (età media 60 anni, range 42-78, 9 M e 11 F) e **20 casi** con dolore al **Ginocchio** (età media 52 anni, range 20-75, 13 M e 7 F), in pazienti con acuzie o cronicità monoarticolare e senza esiti traumatici recenti.

I trattamenti hanno riguardato la maggior parte delle patologie osteo-articolari di Spalla e di Ginocchio.  
 – Il campione è volutamente disomogeneo per età e patologie considerate, poiché lo studio aveva un intento descrittivo degli effetti della terapia effettuata su dolore e funzionalità articolare.

I pazienti sono stati preventivamente informati sul trattamento cui sarebbero stati sottoposti, nonché sull'esigenza di prestare la massima attenzione circa l'evoluzione della sintomatologia, elemento fondamentale per il buon esito sia del trattamento, sia della sperimentazione clinica.

I pazienti – inoltre – sono stati rassicurati sul fatto che il trattamento fosse indolore e privo di effetti collaterali.

A tutti i pazienti è stato somministrato un test di autovalutazione funzionale (*Oxford Knee Score - OKS* oppure *Simple Shoulder Test - SST*) e la Scala VAS al T0 ad inizio terapia, T1 ad 1 mese e T2 a 4 mesi.

Ad ogni seduta di mesoterapia è stato somministrato **Collagen MD-Shoulder** (Spalla) o **Collagen MD-Knee** (Ginocchio) con siringa 2,5 cc., ago 13 mm x 30 G., seguendo le vie di accesso classiche di Spalla e di Ginocchio, così come descritto da Pistor (vedi oltre).

**TAB. 1**  
**Pazienti Spalla:**  
**VAS e SST (Simple Shoulder Test)**  
**al T0 - T1 - T2.**  
**– Riepilogo dei dati.**

	Paziente	Età	Genere	VAS			SST		
				T0	T1	T2	T0	T1	T2
1	D.M.	52	F	8	4	0	4	2	1
2	Z.F.	62	M	8	3	0	4	1	0
3	C.G.	42	F	8	4	1	2	1	0
4	E.S.	64	M	10	5	2	6	5	1
5	L.M.	51	F	9	6	3	8	6	4
6	P.D.	70	F	10	8	7	8	5	3
7	V.A.	61	F	9	6	1	10	5	1
8	S.P.F.	78	M	10	5	2	10	6	2
9	C.A.	57	F	8	5	1	7	4	1
10	T.I.	71	F	8	3	0	8	3	0
11	B.S.	68	M	7	3	0	7	3	0
12	V.L.	45	M	7	5	1	6	3	1
13	B.F.	67	M	10	5	0	5	3	0
14	P.C.	78	F	10	5	2	10	5	3
15	P.C.	76	F	9	2	0	6	3	1
16	C.L.	42	M	7	4	0	6	4	0
17	C.R.	63	F	8	5	2	5	3	2
18	F.P.	44	M	7	3	0	5	3	0
19	R.G.B.	58	M	9	6	0	8	5	1
20	L.P.	54	F	8	4	2	6	3	2
	<b>MEDIA SEMPLICE</b>	<b>60,15</b>	<b>RATIO M:F = 9:11</b>	<b>8,5</b>	<b>4,55</b>	<b>1,2</b>	<b>6,55</b>	<b>3,65</b>	<b>1,15</b>



	Paziente	Età	Genere	VAS			OKS		
				T0	T1	T2	T0	T1	T2
1	L.L.	68	M	10	6	2	31	40	46
2	L.M.	68	F	8	5	2	38	42	46
3	T.I.	71	F	10	5	0	21	38	47
4	C.F.	30	M	8	4	0	35	42	48
5	G.T.	48	F	7	4	0	39	43	48
6	C.M.	43	F	8	4	1	33	40	45
7	G.M.	75	F	8	6	2	40	43	45
8	V.L.	65	M	9	6	2	26	31	41
9	A.G.	30	M	7	5	1	38	42	46
10	B.P.	20	M	9	4	0	29	39	46
11	M.F.	32	M	9	4	0	30	40	48
12	B.S.	70	M	9	7	3	32	34	40
13	P.G.	66	M	10	5	0	28	35	48
14	P.P.	57	M	8	5	0	34	40	47
15	O.F.	58	F	9	4	1	32	40	45
16	F.P.	44	M	7	3	0	35	43	48
17	S.R.	51	F	10	5	1	31	41	46
18	T.C.	60	M	8	6	1	33	38	45
19	M.C.	51	M	7	3	0	34	42	48
20	C.F.	32	M	7	2	0	33	43	48
	<b>MEDIA SEMPLICE</b>	<b>51,95</b>	<b>RATIO M:F = 13:7</b>	<b>8,4</b>	<b>4,65</b>	<b>0,8</b>	<b>32,6</b>	<b>39,8</b>	<b>46,05</b>

TAB. 2

Pazienti Ginocchio: VAS e OKS (Oxford Knee Score) al T0 - T1 - T2.

- Riepilogo dei dati.

Dopo ogni applicazione di Collagen MDs è seguita un'applicazione di CHELT, seguendo la dosimetria consigliata per le patologie in fase subacuta: Crioterapia per 2 minuti, Laser Yag ad Alta Energia in modalità super-pulsata antalgica, Crioterapia per 2 minuti, Laser ad Alta Energia in modalità continua biostimolante, Crioterapia per 2 minuti.

Il ciclo completo di terapia è costituito da 6-10 sedute mono- o bisettimanali distribuite in 4-6 settimane.

I risultati sono esposti in TAB. 1 per i pazienti sofferenti di patologie di Spalla e in TAB. 2 per i pazienti sofferenti di patologie di Ginocchio.

## MESOTERAPIA

La Mesoterapia è una tecnica di somministrazione dei farmaci per via intraepidermica, intradermica superficiale e profonda, sottocutanea o ipodermica (7).

La standardizzazione e diffusione di questa metodica è avvenuta grazie al medico francese Michel Pistor a partire dal 1952 (8).

La Mesoterapia è "un metodo per avvicinare la terapia al luogo della patologia" (8).

Semplice nella concezione, la Mesoterapia richiede una formazione adeguata per essere eseguita efficacemente (9).

Il vantaggio di questa tecnica consiste nell'utilizzo di dosi ridotte di principio attivo, dosi che diffondono nei tessuti sottostanti l'inoculazione e che persistono per un tempo maggiore rispetto alla via di somministrazione intramuscolare, con vantaggi quali: **1)** effetto prolungato nel tempo; **2)** ridotto coinvolgimento di altri organi; **3)** riduzione del rischio di eventi avversi o effetti collaterali (10).

– I campi di applicazione sono prevalentemente le patologie osteo-articolari e degenerative.

La Mesoterapia ha un ruolo adiuvante; ad esempio nei casi di dolore moderato contribuisce a ridurre il fabbisogno di farmaci per via sistemica.

Per alcune delle indicazioni sopra riportate vi sono dati clinici significativi a supporto dell'efficacia di alcuni protocolli di trattamento, per altre i dati sono meno significativi.

Queste sono le ragioni per cui la Società Italiana di Mesoterapia, attiva dal 1975, sta rivedendo i criteri di esecuzione della tecnica allo scopo di emanare raccomandazioni aggiornate sulle varie aree di applicazione. La stessa Società raccomanda di effettuare questa terapia solo dopo un corretto inquadramento clinico del paziente e dopo avere ottenuto il consenso informato al trattamento (11). In Italia la mesoterapia è considerata "atto medico".

– Nel 1987 l'Académie Française de Médecine ha riconosciuto la Mesoterapia.

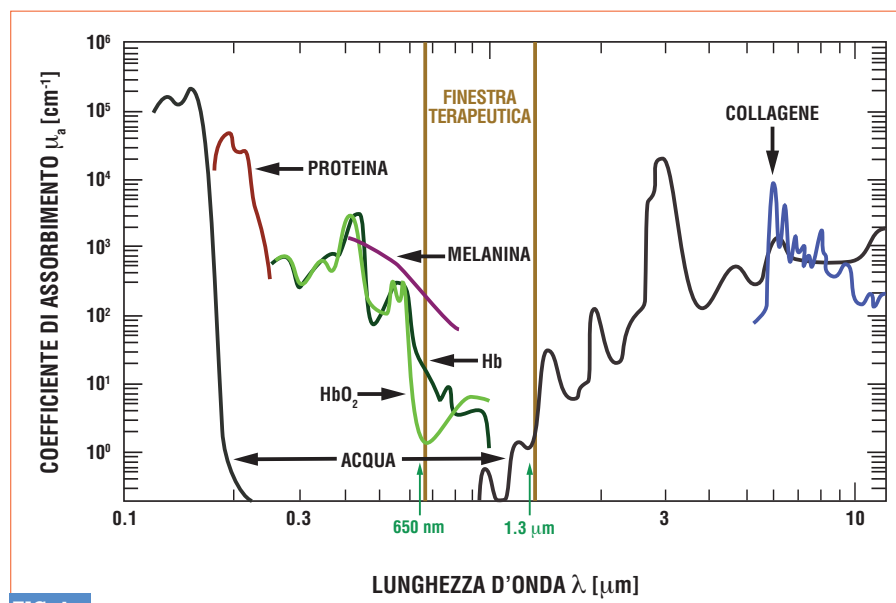


FIG. 1

Spettro d'assorbimento ottico di vari componenti tissutali nel range di frequenze da ultraviolette ad infrarosse.

– Da: The Warren Research Group, Duke University, Trinity College of Arts & Sciences-USA.

pia come parte della medicina tradizionale ed in molti Paesi europei, negli USA e in Sudamerica questa tecnica è divenuta di applicazione pressoché routinaria.

### CHELT TERAPIA

CHELT è acronimo di *Cryo High Energy Laser Therapy*, metodica terapeutica sviluppatasi a partire dagli anni '90 del secolo scorso con recenti sperimentazioni presso Il Policlinico di Bari (12).

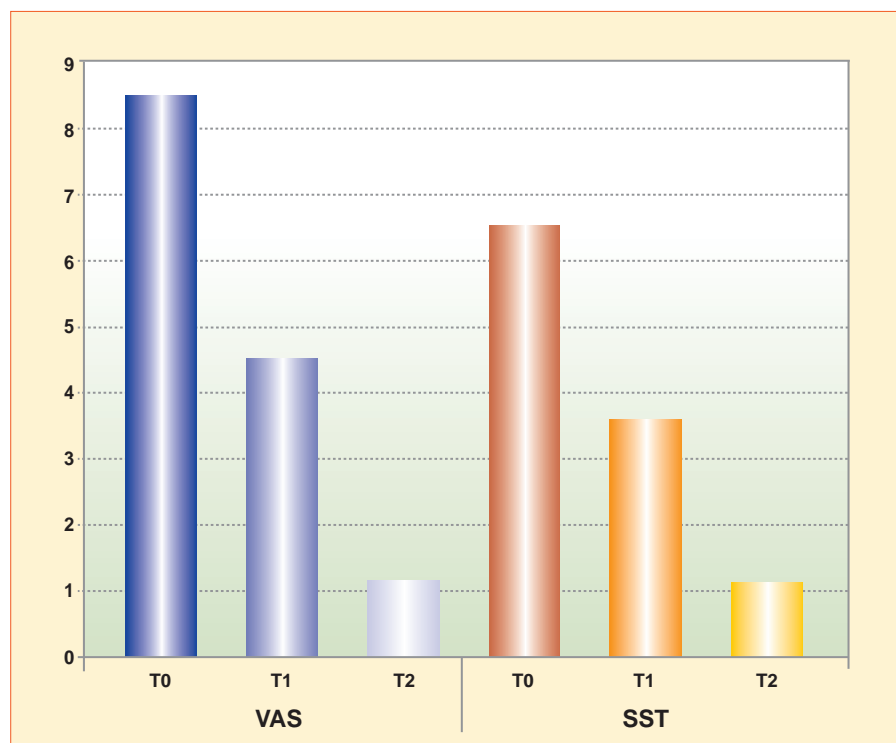
Il razionale della metodologia è la biostimolazione dei tessuti patologici con applicazione di Laser ad Alta Energia e Crioterapia con flussi di aria secca fredda a -30° C, seguendo sequenze standardizzate con tempi e potenze secondo la profondità del tessuto da trattare e lo stadio acuto o cronico della patologia.

L'associazione della Laserterapia con la Crioterapia ha prodotto la CHELT, attualmente realizzata attraverso la tecnologia sviluppata da Mectronic Medicale - Bergamo (13).

- I fenomeni di interazione del raggio Laser con i tessuti biologici stimolano i processi di proliferazione cellulare e vengono definiti come foto-bio-modulazione (14).

Le azioni terapeutiche dell'energia Laser prodotte dall'interazione profonda tra radiazione e noxa sono molteplici: **1)** effetto antalgico con *disattivazione* dei nocicettori periferici (15,16); **2)** effetto di modulazione dell'inflammazione ed incremento delle attività metaboliche cellulari (17,18); **3)** effetto biostimolante con rimodellamento dei tessuti per aumento dei processi energetici cellulari (19).

TAB. 3



Potenza e lunghezza d'onda del Laser sono le caratteristiche tecniche che definiscono la penetrazione della quantità di energia efficace per attivare riposte biologiche nella zona bersaglio (frequentemente localizzata ad alcuni centimetri sotto il piano cutaneo), grazie alla presenza di recettori cellulari-cromofori sensibili alla radiazione ed alla foto-stimolazione (20,21,22).

Nella nostra sperimentazione è stato utilizzato un Laser a mono frequenza, 1064 nm e ad alta energia, sorgente con maggiore densità di energia somministrata grazie alla minor dispersione di energia somministrata (*scattering*), come evidenziato nella Figura comparativa tra le diverse frequenze terapeutiche e la loro penetranza nei tessuti (FIG. 1).



La maggior potenza di uscita è direttamente correlata alla quantità di energia irradiata ai tessuti dal fascio biostimolante, *high intensity laser* (23).

- Il termine "Crioterapia" indica un trattamento di raffreddamento esogeno mirato. Le temperature cutanee superficiali raggiunte durante il trasferimento di energia negativa (raffreddamento) si collocano tra i 2° C ed i 15° C.

Il flusso di aria fredda secca della Crioterapia permette di agire velocemente su edema e dolore: flussi d'aria forti con tempi d'azione brevi producono analgesia immediata per lo *shock* termico provocato; flussi deboli con tempi prolungati agiscono su edema ed infiammazione tissutale per effetto sul microcircolo locale (24).

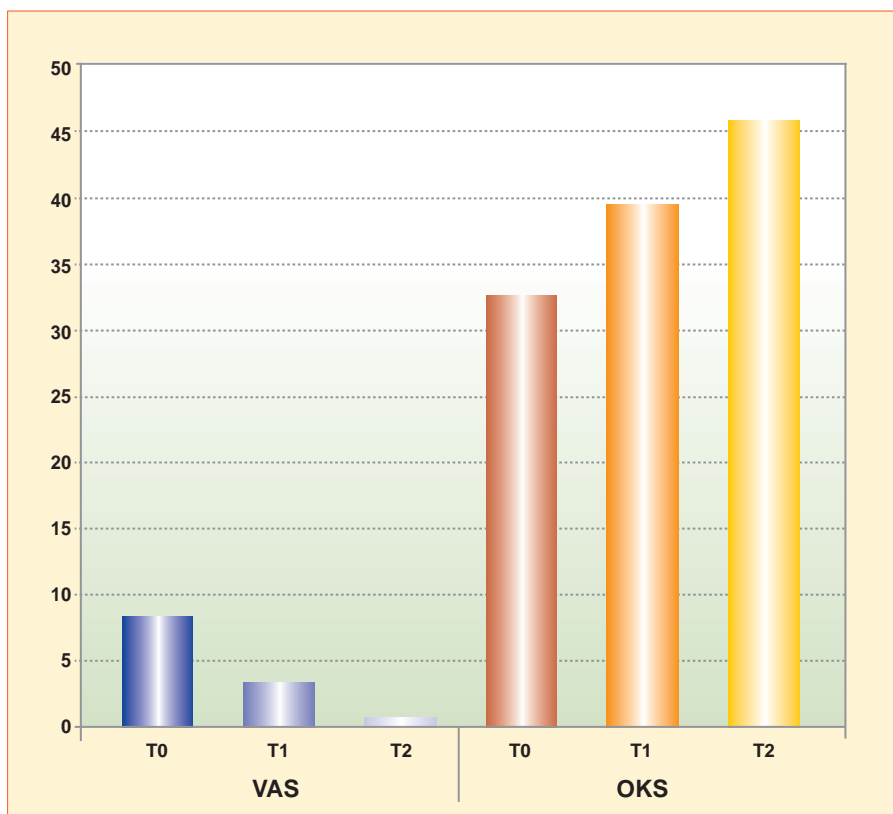
L'aria fredda veicolata dalla Crioterapia agisce da vettore per il Laser: la vasocostrizione riduce l'edema e consente un maggior assorbimento di energia.

La Crioterapia è stata utilizzata con flussi e tempi medi prima, dopo e durante le applicazioni Laser, con intento di favorire il drenaggio dei tessuti ed attivare ulteriormente il metabolismo cellulare (25,26).

► Questo è il razionale metodologico che giustifica l'applicazione CHELT dopo ogni seduta di Mesoterapia con i Collagen Medical Devices (Guna Laboratori, Milano): attivazione dei processi metabolici a livello cellulare e del microcircolo con l'apporto di energie fisiche (frequenze - fotoni - termiche) per velocizzare l'azione del collagene ed ottimizzare il suo assorbimento.

## RISULTATI E DISCUSSIONE

I risultati sono stati raccolti nella Tabella dati per ogni paziente e successivamente nelle due Tabelle comprendenti le rilevazioni di pazienti con patologie di Spalla (TAB. 1) e di Ginocchio (TAB. 2), evidenziando i valori di VAS e Scale di valutazione funzionale SST oppure OKS a T0 (momento della valutazione inizia-



TAB. 4

le), a T1 (dopo 1 mese) e a T2 (dopo 4 mesi dall'inizio del trattamento).

È stata effettuata la media semplice dei dati ottenuti da cui sono derivati gli istogrammi per Spalla (TAB. 3) e per Ginocchio (TAB. 4), grazie ai quali è visualizzato l'andamento nel tempo dei valori.

Lo studio evidenzia come la percezione soggettiva del dolore, registrata tramite Scala VAS, migliori sensibilmente in tutti i casi fin dal primo mese di trattamento, come anche migliora la funzionalità articolare (SST o OKS) in concomitanza con la riduzione del dolore percepito.

Si rileva come l'associazione delle due metodiche riduca mediamente il dolore del 50% entro il primo mese di trattamento, come definito dall'autovalutazione con la Scala VAS (Spalla: 8,5 a T0; 4,55 a T1; 1,2 a T2; Ginocchio: 8,4 a T0; 4,65 a T1; 0,8 a T2) mantenendo ed implementando tale risultato senza ricadute anche dopo 4 mesi dal primo trattamento (mediamente dopo 2,5 mesi dopo il primo trattamento).

Il risultato è significativo anche per quanto riguarda il miglioramento della funzionalità articolare nel primo mese.

## CONCLUSIONI

I risultati raggiunti sono positivi e stimolanti ulteriori ricerche.

La terapia somministrata, Collagen MD-Shoulder e Collagen MD-Knee iniettati con tecnica mesoterapica classica in contestualità con la CHELT, offre sicuramente alcuni vantaggi:

- 1) rapidità di efficacia antalgica;
- 2) ripresa funzionale;
- 3) assenza di effetti collaterali;
- 4) buona *compliance* dei pazienti.

– I risultati terapeutici ottenuti, in assenza di somministrazione di corticosteroidi e/o di analgesici locali o sistemici, suggeriscono un approfondimento per la opportuna valutazione circa le interazioni tra i Collagen Medical Devices e la Fotostimolazione con Laser Yag e Crioterapia (CHELT). ■



## Bibliografia

1. Broadhurst N.A., Barton C.A., Yelland L.N., Martin D.K., Beilby J.J. – Managing shoulder pain in general practice - The value of academic detailing. *Aust Fam Physician* **2006**; 35 (9):751-2.
2. Karu T. – Is It Time to Consider Photobiomodulation as a Drug Equivalent Photomed and Laser Surg. **2013** May. 31(5): 189-191.
3. Maggiori S. – Manuale di intradermoterapia distrettuale. La mesoterapia in Italia. EMSI Ed.; **2004**.
4. Insall J.N., Dorr L.D., Scott R.D., Scott W.N. – Rationale of the Knee Society clinical rating system. *Clin Orthop Relat Res.* **1989** Nov; (248):13-4.
5. Godfrey J., Hamman R., Lowenstein S., Briggs K. – Reliability, validity, and responsiveness of the simple shoulder test: psychometric properties by age and injury type. *Journal Shoulder Elbow Surgery* **2007**; 16(3):260-7.
6. Myles P.S., Troedel S., Boquest M., Reeves M. – The pain visual analog scale: is it linear or non-linear? *Anesth Analg.* **1999**; 89:1517-1520.
7. Mammuccari M., Gatti A., Maggiori E. – Mesotherapy, definition, rationale and clinical role: a consensus report from the Italian Society of Mesotherapy. *European Rev Medicine Pharmacology Sci.* 15 (6):682-94; **2011**.
8. Miltedo J.P., Marcelli S. – Manuale di mesoterapia. Ed. Minerva Medica; **1990**.
9. Pistor M. – La Mésothérapie. Une conception nouvelle de la thérapeutique. Ed. Maloine, Paris; **1967**.
10. Mammuccari M., Maggiori E., Lazzari M. – Should the General Practitioner Consider Mesotherapy (Intradermal Therapy) to Manage Localized Pain? *Pain Therapy* 5 (1):123-6; **2016**.
11. Italia E., De Bellis M. – Manuale di Omeo-Mesoterapia. Guna Editore, Milano; **2013**.
12. Notarnicola A., Maccagnano G., Tafuri S., Forcignano M.I., Panella A., Moretti B. – CHELT therapy in the treatment of chronic insertional Achilles tendinopathy. *Lasers Med Sci.* 29(3):1217-1225; **2014**.
13. Mectronic Medica Bergamo – Manuale operativo CHELT Therapy; **2012**.
14. Tsukya K., Kawatani M., Takeshige C., Matsumoto I. – Laser irradiation abates neuronal responses to nociceptive stimulation of rat-paw skin. *Brain Res Bull.* 34:369-374; **1994**.
15. Nicolau R.A., Martinez M.S., Rigau J., Tomàs J. – Neurotransmitter release changes induced by low power 830 nm diode laser irradiation on the neuromuscular junctions of the mouse. *Lasers Surg Med.* 35:236-241; **2004**.
16. Stigli -Rogoznica N., Stamenkovi D., Frlan-Vrgoc L., Avancini-Dobrovi V., Vrbani T.S. – Analgesic effect of high intensity laser therapy in knee osteoarthritis. *Coll Antropol.* 35 (Suppl 2):183-185; **2011**.
17. Chow R.T., Johnson M.I., Lopes-Martins R.A., Bjordal J.M. – Efficacy of low-level laser therapy in the management of neck pain: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo or active-treatment controlled trials. *Lancet* 374(9705):1897-1908; **2009**.
18. Santamato A., Solfrizzi V., Panza F., Tondi G., Frisardi V., Leggin B.G., Ranieri M., Fiore P. – Short-term effects of high-intensity laser therapy versus ultrasound therapy in the treatment of people with subacromial impingement syndrome: a randomized clinical trial. *Phys Ther.* 89 (7):643-652; **2009**.
19. Marcos R.L. et Al. – Low-level laser therapy in collagenase-induced Achilles tendinitis in rats: analyses of biochemical and biomechanical aspects. *J Orthop Res.* 30(12):1945-1951; **2012**.
20. Zati A., Valent A. – Physical therapy: new technologies in rehabilitation medicine (translated into English). Edizioni Minerva Med. 162-185; **2006**.
21. Waynant R., Tata D.B. – Proceedings of Light-Activated Tissue Regeneration and Therapy. Springer Science 76; **2008**.
22. Goralczyk K., Szymanska J., Łukowicz M., Drela E. – Effect of Laser Therapy on endothelial cells culture. *Lasers Med.Sci*; **2014**.
23. Notarnicola A., Maccagnano G., Tafuri S., Forcignano M.I., Panella A., Moretti B. – High level laser therapy for treatment of lower back pain: clinical efficacy and comparison different wavelengths. *J Biol Require Homeost Agents* 30(4):1157-1164; **2016**.
24. Hirvonen H.E., Mikkelsson M.K., Kautiainen H., Pohjolainen T.H., Leirisalo-Repo M. – Effectiveness of different cryotherapies on pain and disease activity in active rheumatoid arthritis. A randomised single blinded controlled trial. *Clin Exp Rheumatol.* 24(3):295-301; **2006**.
25. Knobloch K., Grasemann R., Spies M., Vogt P.M. – Midportion achilles tendon microcirculation after intermittent combined cryotherapy and compression compared with cryotherapy alone: a randomized trial. *Am J Sports Med.* 36(11):2128-2138; **2008**.
26. Torres R., Silva F., Pedrosa V., Ferreira J. – The Acute Effect of Cryotherapy on Muscle Strength and Shoulder Proprioception. *Journal Sport Rehabilitation* 11:1-24; **2016**.

### Riferimento bibliografico

FENINNO D., BONACINA A. – Associazione di Collagen MDs e CHELT terapia nel dolore osteo-articolare di Spalla e di Ginocchio. *La Med. Biol.*, **2017/2**; 37-42.

### Primo autore

**Dr. Donato Feninno**  
– Medico Sportivo, Osteopata  
Piazza San Vittore, 22  
I-24040 Bottanuco (BG)



*F. Giovannangeli, E. Bizzi,  
U. Massafra, F. Vacca,  
S. Tormenta, A. Migliore*

**SINTESI**

L'obiettivo di questo studio clinico è riportare i profili di efficacia e sicurezza di MD-Hip nei pazienti affetti da OA dell'anca.

Nello studio sono stati arruolati 24 pazienti (10 M; 14 F); nessuno di loro soffriva di OA dell'anca bilaterale.

Dopo la prima iniezione si è riscontrato un miglioramento di tutti i parametri e tale miglioramento è andato progressivamente aumentando durante l'intero follow-up della durata di 24 mesi.

Non sono state riportate complicanze infettive; 1 paziente ha riportato un fastidio transitorio a livello dell'anca trattata; il disturbo è perdurato per 1 giorno dopo l'iniezione, per poi regredire spontaneamente.

I dati raccolti suggeriscono che gli effetti benefici ottenuti dall'iniezione intrarticolare con guida ecografica nell'articolazione dell'anca si instaurano già dopo la prima iniezione e sono mantenuti per 24 mesi con la ripetizione delle iniezioni intrarticolari ogni 6 mesi.

**PAROLE CHIAVE**

**OSTEOARTRITE DELL'ANCA, MD-HIP**

**SOMMINISTRAZIONE  
INTRARTICOLARE DI MD-HIP  
IN 24 PAZIENTI AFFETTI DA  
OSTEOARTRITE DELL'ANCA  
SINTOMATICA – STUDIO DI  
COORTE DELLA DURATA DI  
24 MESI**

**INFORMAZIONI PRELIMINARI**

I dati clinici preesistenti su coorti di pazienti sottoposti a iniezioni intrarticolari a base di acido ialuronico o hylan con guida ecografica e con un follow-up di 3-48 mesi hanno dimostrato buoni livelli di sicurezza ed efficacia, con risultati simili a quelli già ottenuti in altri studi sulla viscosupplementazione dell'articolazione del ginocchio.

Nelle iniezioni intrarticolari dell'anca, la guida ecografica si associa a un migliore tasso di successo.

Attualmente nella letteratura scientifica non sono disponibili dati relativi ai profili di efficacia e sicurezza di MD-Hip in pazienti affetti da osteoartrite dell'anca sottoposti a iniezioni intrarticolari dell'anca con guida ecografica.

**OBIETTIVO DELLO STUDIO**

L'obiettivo di questo studio è riportare i profili di efficacia e di sicurezza di MD-Hip nei pazienti affetti da OA dell'anca.

**MATERIALI E METODI**

Per lo studio sono stati considerati eleggibili i pazienti adulti affetti da OA dell'anca di grado 1-3 in base alla scala di Kellgren e Lawrence.

I pazienti sono stati sottoposti a iniezione con guida ecografica di una siringa (2 fiale) di Guna MD-Hip a base di collagene.

È stato utilizzato un trasduttore convesso da 3,5 MHz con applicata una guida per biopsia sterile. L'articolazione dell'anca è stata scansionata con approccio parasagittale anteriore.

L'efficacia è stata valutata usando l'indice di Lequesne e la valutazione del dolore su VAS al basale e in seguito ogni 6 mesi dopo la prima iniezione di MD-Hip.

È stato inoltre valutato l'uso di FANS durante il mese precedente l'iniezione (numero di giorni con utilizzo di FANS nell'ultimo mese) e quindi ogni 6 mesi dopo la prima iniezione di MD-Hip, fino al mese 24.

– La sicurezza è stata valutata registrando tutti gli eventi avversi insorti durante il follow-up



### RISULTATI

Nello studio sono stati arruolati **24 pazienti** (10 M; 14 F); nessuno di loro soffriva di OA dell'anca bilaterale.

– Dopo la prima iniezione si è riscontrato un miglioramento di tutti i parametri e tale miglioramento è andato progressivamente aumentando durante l'intero follow-up della durata di 24 mesi. Non sono state riportate complicanze infettive; I paziente ha riportato un fastidio transitorio a livello dell'anca trattata; il disturbo è perdurato per 1 giorno dopo l'iniezione, per poi regredire spontaneamente.

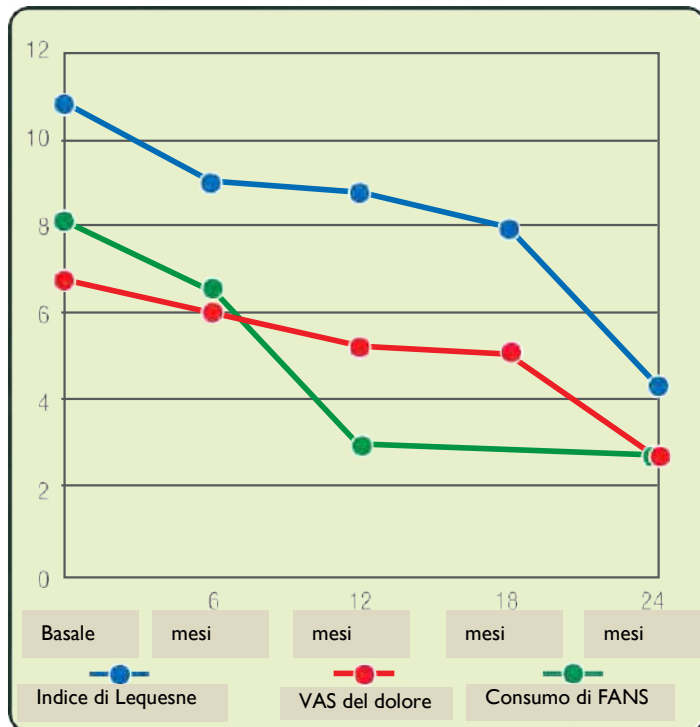
### CONCLUSIONI

I dati raccolti suggeriscono che gli effetti benefici ottenuti dall'iniezione intrarticolare con guida ecografica nell'articolazione dell'anca si instaurano già dopo la prima iniezione e sono mantenuti per 24 mesi con la ripetizione delle iniezioni intrarticolari ogni 6 mesi (**FIGURA 1**).

– Guna MD-Hip a base di collagene si è dimostrato efficace e sicuro per l'uso in pazienti affetti da OA dell'anca.

Ciò introduce nuovi obiettivi di ricerca nel campo della terapia intrarticolare.

FIGURA 1



autore principale  
**Dott.sa Francesca Giovannangeli, MD**  
– UOS di Reumatologia  
Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli  
Via Cassia, 600  
00189 Roma, Italia



THERAPEUTICS

P. Mariconti

## SUMMARY

Guna Collagen Medical Devices contain swine-derived collagen and ancillary substances of natural origin.

A local administration both in acute cases and in subsequent phases speeds up the natural processes of recovery and provides an effective mechanical support.

– 20 patients aged 23, +/- 7 years, have been treated because suffering from sprained knee accompanied by a negative clinical involvement of the intra-articular ligaments and without significant intra-articular effusion.

10 patients were treated with peri-articular injections of Guna Collagen MD-Knee and Guna Collagen MD-Matrix twice/week x 3 consecutive weeks.

The Medical Devices group showed a rapid recovery and an excellent control of breakthrough pain, and VAS  $\leq 1$  after a two-week treatment.

This value remained still high in the group that was not treated (VAS  $\geq 5$ ).

– None of the patients treated with MDs injections used NSAIDs when needed.

**KEY WORDS** COLLAGEN MEDICAL DEVICES, GUNA COLLAGEN MD-KNEE, GUNA COLLAGEN MD-MATRIX

## USEFULNESS OF GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES IN THE TREATMENT OF KNEE PAIN

The knee joint is the most frequently affected joint by sports-induced injuries.

Any adequate treatment should comply with the physiological processes of recovery, and any treatment should primarily influence the body processes of repair in a positive way so to obtain the best recovery in terms of joint mobility, muscle strength and endurance, neuromuscular control and cardio-respiratory efficiency.

Furthermore, recurrences should be avoided by trying to improve the endurance of damaged tissues against future strains.

From this perspective, any treatment should follow gradual stages.

Inside tissues, a mainly inflammatory phase is followed by a repair phase, during which the fibroblasts are urged to build a matrix of collagen fibers; then, a stabilization phase occurs where the collagen fibers spread according to the lines of force and sport-induced strains.

The possibility of applying specific easy-to-use **Collagen Medical Devices** without side effects in clinical practice in order to rebalance the loss of collagen, which always occurs in the above men-

tioned cases, is an **effective** and a **novel method of treatment**.

– The basic unit of collagen is tropocollagen, a glycoprotein made up of three intertwined left-handed polypeptide chains that are bound to molecules of glucose and galactose.

The three polypeptide chains are twisted in a tight helix. They are stabilized between aminoacids, which are hydroxylated by weak hydrogen bonds.

These bonds give collagen special characteristics, i.e. robustness as well as resistance and flexibility.

Guna Collagen Medical Devices contain swine-derived collagen and ancillary substances of natural origin.

A local administration both in acute cases and in subsequent phases speeds up the natural processes of recovery and provides an effective mechanical support.

There are different formulations to treat different joints, that are in any case appropriate for treating those tissues that are mostly mesoderm-derived.

– **20 patients** aged 23, +/-7 years, have been treated because suffering from





**sprained knee** accompanied by a negative clinical involvement of the intra-articular ligaments and without significant intra-articular effusion.

Such injuries, caused by physical activity, were regularly treated with NSAIDs for 4 days via systemic route.

The breakthrough pain was still high at the end of such treatment ( $VAS \geq 7$ ).

Therefore, NSAIDs were recommended only when needed.

10 patients were treated with **peri-articular injections** of **Guna Collagen MD-Knee** and **Guna Collagen MD-Matrix** twice/week x 3 consecutive weeks.

The Medical Devices group showed a **rapid recovery** and an excellent control of breakthrough pain, and  $VAS \leq 1$  after a two-week treatment.

– This value remained still high in the group that was not treated ( $VAS \geq 5$ ).

None of the patients treated with MDs injections used NSAIDs when needed.

– Therefore, the Guna Collagen Medical Devices turned out to be an effective method of treatment.

The possibility to combine a treatment based on Collagen Medical Devices with any other systemic or local treatment, or with physiotherapy or any other rehabilitation therapy offers various and useful fields of application to each single patient. ■

#### author

##### **Dr. Paolo Mariconti, MD**

– Department of Anesthesiology and Pain Management

– Foundation of General Hospital Ca' Granda

Via F. Sforza, 35

20122 Milano, Italy



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<sup>1</sup>, Umberto Massafra<sup>2</sup>, Emanuele Bizzi<sup>2\*</sup> and Alberto Migliore<sup>2</sup>

## Abstract

**Background:** To evaluate the clinical outcomes of a group of patients affected by knee osteoarthritis (OA) treated with MD-Knee (Guna S.p.a., Milan, Italy) versus a group of patients treated with sodium hyaluronate.

**Method:** This non-inferiority prospective randomized controlled trial involved 60 patients affected by knee OA, grade 2–3 of Kellgren-Lawrence scale. The MD-Knee Group, Group A ( $n = 29$ ) was administered five intra-articular injections at 1 week interval; the sodium hyaluronate Group, Group B ( $n = 31$ ), was administered five doses of intra-articular injection of sodium hyaluronate at 1 week interval. All patients were prospectively evaluated before and at 3 and 6 months after the treatment by the Lequesne Knee Index (LKI) as primary endpoint and the Visual Analogue Scale (VAS), Pain Killer consumption and SF-36 questionnaires as secondary endpoints.

**Results:** At the 3- and 6 month follow-up, LKI and VAS improved significantly in both groups compared to baseline and no statistically significant differences were observed between Group A and Group B. There was no statistically significant difference in the SF36 questionnaire score and pain killer consumption between two groups at any time point.

**Conclusions:** This study shows that both preparations exert similar clinical effects as assessed through multiple outcome measures. MD-Knee is effective on knee OA symptoms over 6 months after a 5-weekly injection course, and it is equally effective as the reference sodium hyaluronate.

**Trial registration:** Trial registration number: ISRCTN93862496. Registration date: January 18th, 2016

**Keywords:** Osteoarthritis, Knee, Intra-articular, Hyaluronic acid, MD-Knee

## Background

Osteoarthritis (OA) is a chronic degenerative joint disease characterized by progressive damage of articular cartilage and underlying bone. It is a common rheumatic disease that affects both sexes and the majority of the elderly people; nevertheless, also the young are frequently affected by OA, thus becoming an important cause of lost workdays. Estimated prevalence in general adult population is of 11 and 24 % for hip and knee OA respectively [1]. Pain is accentuated by movements and

decreases with rest but, with progression of disease, it may be present at rest and accompanied by short morning stiffness; moreover, joint damage causes a progressive functional limitation [2]. In order to reduce pain and to achieve an overall better clinical condition it is suggested to use a therapeutic strategy including physical therapy and rehabilitation, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), analgesics, chondroprotecting agents and intra-articular treatment with infiltrative substances such as hyaluronates and steroids. When the disease is at an advanced stage, orthopedic surgical solution can offer great benefits [3]. Over the past 10 years some double-blind controlled clinical trials have shown that administration by injection of hyaluronic acid (HA) for 3–5 weeks is superior in

\* Correspondence: [bizzi.emanuele@gmail.com](mailto:bizzi.emanuele@gmail.com)

<sup>2</sup>Operative Unit of Rheumatology “S.Pietro–Fatebenefratelli” Hospital, Via Cassia 600, 00189, Rome, Italy

Full list of author information is available at the end of the article





terms of efficacy, compared to saline, arthrocentesis, and treatments with NSAIDs [4–6]. In addition, HA has presented an excellent tolerability profile with a low incidence of complications at local level and a complete absence of systemic effects that are typically associated with anti-inflammatory drugs, steroid or surgery [7, 8]. Among HAs used, sodium hyaluronate SUPARTZ® (Seikagaku, Tokyo, Japan) is one of the most used and studied by clinical trials [9–15]. Other products for intra-articular use have been recently introduced for the treatment of OA; at present time there is no definitively effective treatment for this condition, but the very high cost of these therapies, however, fosters to test new treatments that could provide the same benefits at a lower cost. Among these, a medical device MD-Knee, produced by Guna S.p.a., Milan-Italy containing collagen of porcine origin has been investigated. Collagen content in MD-Knee has a molecular weight equal to 300,000 dalton, produced through a process of tangential filtration. It is a pure product, contaminant-free, with standardized chemical and physical characteristics. Collagen is the most abundant protein in the bodies of mammals, accounting for approximately 5–6 % of the body weight of an adult man. About 30 % of total protein mass of higher animals is collagen, found in bones, tendons, joint capsules, muscles, ligaments, teeth, skin and in general in extra-cellular matrix. Porcine tissues have a very high average collagen content, around 50 %. In collagen amino acid content is for Glycine 22.8, Proline 13.8 and Hydroxy-Proline 13 %. The average content of other amino acids is only 3 % (max Glutamic Acid 9.5 %; min Tyrosine 0.4 %). The purpose of an *in-situ* introduction of this device is structural; in fact, mechanical support provided by collagen is an effective natural scaffold support (bio-scaffold). Its degradation in the constituent aminoacids seems to constitute a nutritional support for tissues of the other joint structures [16–19].

The aim of this study is to evaluate the use of collagen MD-Knee versus sodium hyaluronate (SUPARTZ®) in patient with knee OA. The outcome has been clinically assessed through the OMERACT criteria (Outcome Measures in Rheumatology) [20].

## Methods

### Study design and patients

JOINT study is a prospective, double blind, multicentric, randomized clinical trial with active control. The trial was conducted in accordance with the Good Clinical Practice (GCP) and the Declaration of Helsinki; the protocol was approved by the local Ethical Committee (San Pietro Fatebenefratelli Hospital Bioethic Committee). Enrollment started in March 2013 and ended in September 2013. Patients were enrolled and followed in both participating Centers (San Pietro Fatebenefratelli Hospital, Rome, Italy, and Regina Apostolorum Hospital, Albano Laziale, Italy). Only patients affected by symptomatic knee OA were

considered eligible for participating in the study. All patients signed an informed consent before entering the study. The randomization list was generated through a high-efficiency system ([www.random.org](http://www.random.org)). The list was created by generating eight blocks of eight subjects (1: 1) for a total of 64 enrolled patients. The use of the blocks has allowed to obtain balanced groups during the study. Two groups of subjects were identified; the first group (Group A) consisting of 32 patients has received the investigational product, MD-Knee (Guna S.p.a., Milan, Italy), The second group (Group B), consisting in 32 patients, was treated with SUPARTZ® (Seikagaku, Tokyo, Japan). MD-Knee (injectable ampoules of 2.0 ml) was administered at a dose of two vials for a total of 4 ml via intra-articular injection, once a week for a period of five consecutive weeks; one vial of 2.5 ml sodium hyaluronate (SUPARTZ®) was identically administered.

A total of three visits was performed. During the first one at time T0 (enrollment), the selected patients, after signing the informed consent, were assigned to the experimental group (Group A) or to the reference group (Group B) according to a randomization list. In the same visit the product under investigation was administered. All patients then underwent 1 weekly dosing of MD-Knee or SUPARTZ® for five consecutive weeks; patients were visited 3 months after enrollment (T3 follow-up) and 6 months after the start of the trial (T6 follow-up). The physician performing the intra-articular injection was aware of the product administered, while both physicians evaluating the algo-functional indices, as well as the patients, were unaware of the product administered.

### Inclusion criteria

In this trial were included male and female subjects who met the following criteria:

- ambulatory adult patients affected by knee OA
- diagnosis according to the ARA (American Rheumatism Association) criteria
- age > 40 years
- disease activity assessed by the Lequesne Knee Index  $\geq 7.0$  at T0
- disease activity assessed according to the VAS at T0  $\geq 4$  cm and persistence of pain in the knee for at least the last 3 months.
- radiological degree II-III according to the Kellgren-Lawrence scale
- patients able to comply with study procedures.

### Exclusion criteria

Patients who met the following criteria were excluded:

- presence of comorbidities (rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, connective tissue disease,



polymyalgia rheumatica, gout, Paget's disease, septic arthritis, fractures, osteonecrosis, and fibromyalgia)

- patients with skin or subcutaneous tissue infection in the area of the joint to be treated
- patients who had used oral, parenteral or intra-articular corticosteroids in the 3 months prior to the T0 visit
- patients taking topical analgesics that may interfere with the evaluation of the study
- patients on anticoagulant therapy or suffering from thrombocytopenia and/or coagulopathy
- patients with allergy to products of porcine origins.

### Primary endpoint

At T0 and during the clinical follow-up (FU) at 3 months and 6 months, it was performed the assessment of the physical function according to standardized parameters LKI (Lequesne Knee Index). This clinical trial was set up as a non-inferiority study of MD-Knee compared to sodium hyaluronate (SUPARTZ®) in reducing the LKI score at T3FU in patient with knee OA. At baseline, the average value of the LKI in both groups was assumed to be  $7.0 \pm 1.1$ . After 3 months, in Group B (SUPARTZ®), it was expected a reduction of the average value of the LKI to  $4.2 \pm 1.1$  (e.g., a 40 % reduction from baseline). From this value of the LKI score, we accepted as non-inferior a possible value of LKI increased by less than 24 % for the Group A (MD-Knee), and thus the non-inferiority margin (NIM) was set equal to  $4.2 \times 1.24 = 5.21$ , with a standard deviation expected to remain equal to 1.1. Calling D the difference in LKI after 3 months between A and B (equal to  $5:21$  to  $4:20 = 1.01$ ) product, then null hypothesis is  $H_0: D \geq 1.01$ , while alternative hypothesis is  $H_1: D < 1.01$ . With these assumptions, the two groups of 29–31 subjects reached a power of 93.8 % in recognizing the non-inferiority using a one-tailed Student *t* test with significance level of  $\alpha = 0.025$ . In the case of non-applicability of the Student's test, it was estimated that the power of the non-parametric analogous test (one-tailed Mann–Whitney *U* test, with a significance level of 0.025) would have been 92.2 %.

### Secondary endpoints

In order to demonstrate the non-inferiority of MD-Knee in reducing pain, the Visual Analogue Scale (VAS) (0–10 cm), the LKI score at T6FU, and the Pain Killer consumption assessment during the course of the study, were also performed.

Questionnaire SF-36 concerning the state of physical and mental health of the subjects, was administered and evaluated for all the patients at T0, T3FU, T6FU. Data were compared with those obtained by the reference group (Group B) and had to comply with the specified threshold for non-inferiority.

Finally, during the investigation period, all events related with intra-articular injection of the investigational product were analyzed.

### Rescue medication

During the study, the only analgesic allowed was Acetaminophen 1000 mg (Pain Killer). Analgesic assumption was reported in a clinical diary.

### Reporting adverse events

All information relating to possible adverse events (AEs), serious adverse events (SAEs) were reported.

### Statistical methods

All variables collected were submitted to the appropriate descriptive analysis, based on their distribution within the sample recruited, assessed by visual inspection of distribution histograms and with the Shapiro-Wilk test for continuous variables, and frequency tables for the categorical variables. The primary endpoint of the possible non-inferiority efficacy in reducing the LKI score (measured at 3 months) in Group A, compared to Group B, was evaluated with Student's *t* test for independent data, in a one-tailed test, with the significance level of 0.025. The variations of scores between groups obtained from the LKI and the SF36 questionnaire at T0 versus T3FU and versus T6FU were analyzed with repeated measures ANOVA and Bonferroni-adjusted post-hoc test for pairwise comparisons. The changes in the LKI score intra-groups, at T0, versus T3FU and versus T6FU, were analyzed by repeated measures ANOVA plus Bonferroni post-hoc tests.

The change in VAS inter-groups at T0 versus T3FU and versus T6FU, were also analyzed by repeated measures ANOVA, with Bonferroni post-hoc tests. Pain Killer consumption was evaluated with the Mann–Whitney *U* test, after having standardized the values collected. The adverse events in each group were tabulated, and their frequency of occurrence was compared with Fisher's exact test.

Results of test were considered statistically significant if  $p < 0.05$ , unless for the primary endpoint, for which a one-tailed test with  $p < 0.025$  was considered the level of statistical significance. All analyses were carried out with the statistical package Stata/SE 13.1 (The StataCorp LP, 4905 Lakeway Drive, College Station, Texas 77845 USA).

### Results

Sixty-seven patients were assessed for eligibility. Three patients were excluded for not meeting the inclusion criteria, as affected by systemic inflammatory arthritis (2 rheumatoid arthritis, 1 psoriatic arthritis). As reported previously 32 patients in Group A (MD-Knee) and 32 patients in Group B (SUPARTZ®) were enrolled. The



patients' demographic characteristics at T0 are shown in Table 1, evidencing no difference between groups. Women included in Group A were 86.2 and 64.5 % in Group B; mean age was similar in both groups (approximately 69 years). Body Mass Index (BMI) was also similar in both groups, with patients moderately overweight (average BMI approximately 27 kg/m<sup>2</sup>). Kellgren and Lawrence radiological grades II and III were similarly distributed. Function evaluation showed LKI score approximately 12.5. Knee OA symptoms were moderate to severe (average VAS 7.5 cm circa). There was no difference between Group A and Group B in SF36 questionnaire score at T0 (Table 1) and NSAIDs consumption in the previous 3 months (Mann–Whitney *U* test: *p* = 0.8439) (data not shown). Three patients in the MD-Knee arm and one patient in the SUPARTZ arm dropped out before study conclusion. In the MD-Knee one patient experienced joint pain after the second intra-articular injection of MD-knee and decided to withdraw from the study, with knee pain regressing in 1 day without the need of any medicaments and no signs of joint effusion/inflammation, one patient experienced a direct blunt trauma in the knee after the second MD-knee injection and was then excluded from study prosecution and one patient was lost to followup. In the SUPARTZ group, one patient experienced an accidental fall with multiple contusions, involving studied knee, after the third injection of SUPARTZ and was then excluded from the study (Fig. 1).

**Primary endpoint**

**Non-inferiority of LKI score at T3FU**

LKI score was the same in the two groups at T0 (Student's *t* test: *p* = 0.8871) and at T3FU (Student's *t* test: *p* = 0.3302). Observed difference intra-groups (T3FU mean LKI - T0 mean LKI) was larger in absolute value in Group A (MD-Knee) than in Group B (SUPARTZ<sup>®</sup>), but this difference was not significant (Welch's test: *p* =

0.3683). The mean difference between Group A and Group B was equal to  $-3.7778 - (-2.9483) = -0.8295$ , and the confidence interval (CI) 95 % of this difference ranged from  $-2.6737$  to  $+1.0147$ , while the standard error was 0.9110. Since the variances at T3FU did not differ between groups (F-test: *p* = 0.7540), the variance and the standard error pooled were used, keeping the non-inferiority limit by 24 % compared to the value measured in Group B, as established by the protocol. The precise difference between the average score was then  $-1.2005$ , while the interval difference, taking into account the degrees of freedom of the system (dof = 54), was included with the 99 % confidence between  $-4.47004$  and  $+2.06904$ , and since the non-inferiority limit calculated for the differences between averages was  $+2.3503$ , we could conclude that the treatment with MD-Knee was not inferior of the treatment with SUPARTZ<sup>®</sup>, with a confidence level higher than 99 %. Table 2 – Fig. 2

**Secondary endpoints**

- *LKI variation inter- groups at T0 versus T6FU*  
Repeated measures ANOVA of LKI showed a significant reduction intra-patient (F-test: *p* < 0.01), even assuming the non-sphericity of the data. It was observed no change due to membership in the treatment group (F-test: *p* = 0.621). Table 2 - Fig. 2
- *Pain VAS*  
Repeated measures ANOVA of VAS showed a intra-patient highly significant variation, while inter-groups variation (*p* = 0.275) and interaction (group x factor) (*p* = 0.447) are not significant. Therefore VAS variation does not seem to depend on the administered treatment. Table 2 – Fig. 3
- *SF36 questionnaire*  
Repeated measures ANOVA of SF36 questionnaire total score showed a significant change intra-patient (F-test: *p* = 0.005, without assuming the sphericity of the data), while no changes were observed due to treatment (F-test: *p* = 0.462) at T3FU and T6FU. Table 2 - Fig. 4
- *Pain Killer consumption (Rescue Medication)*  
Including dropouts, Acetaminophen was used by 13 of 29 patients (44,8 %) in Group A (MD-Knee) and by 12 of 31 patients (38,7 %) in Group B (SUPARTZ<sup>®</sup>). Acetaminophen consumption during the trial did not change in the two Groups, considering both “only users” and “all patients” (Mann–Whitney test U: *p* = 0.2198 e *p* = 0.9348, respectively). Fig. 5a, b.

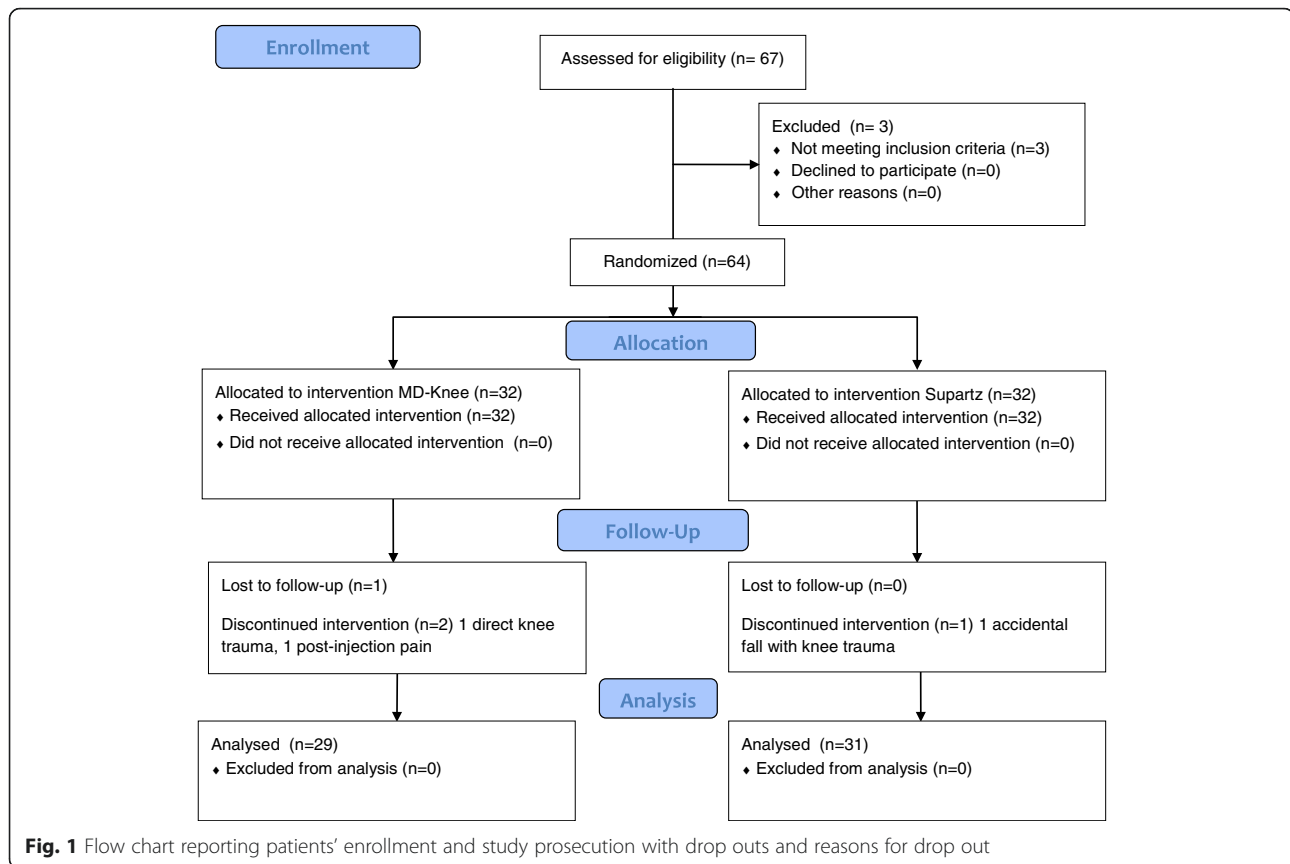
**Table 1** Patients' demographic characteristics at T0

	Group A (MD-Knee) = 32	Group B (SUPARTZ <sup>®</sup> ) = 32
Age (years ± SD)	69.41 ± 8.42	69.97 ± 9.5
Women, n (%)	25 (86.2 %)	20 (64.5 %)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.20 ± 3.78	27.3 ± 3.56
Kellgren and Lawrence, n (%) Grade II (%)	15 (51 %)	17 (55 %)
Kellgren and Lawrence, n (%) Grade III (%)	14 (49 %)	14 (45 %)
LKI ± SD	12.48 ± 2.63	12.6 ± 3.48
SF36 ± SD	91.41 ± 20.01	93.07 ± 17.3
Pain VAS (cm) ± SD	7.67 ± 1.41	7.42 ± 1.35

Data are mean ± SD Standard Deviation unless otherwise indicated. BMI Body Mass Index, LKI Lequesne Knee Index, VAS Visual Analogue Scale

**Safety**

Adverse events (AE) observed by the investigators or reported by the patients spontaneously or following a non-



leading question, were investigated. Treatment with MD-Knee and with SUPARTZ® for up to 6 months was generally well tolerated. No systemic adverse events and septic complication were observed. Only one subject discontinued for a moderate post-injection reaction in Group A (MD-Knee) but symptoms disappeared without the need of medication. No joint effusion events were observed throughout the entire followup of patients in both groups.

**Discussion**

Intra-articular (IA) therapy in the treatment of OA knee is widespread in clinical practice, although much debated by the evidences of the most recent international recommendations. The IA therapy may consist of corticosteroids, of high or low molecular weight (MW) HA, of polynucleotided, pletelet-rich-plasma (PRP) or other

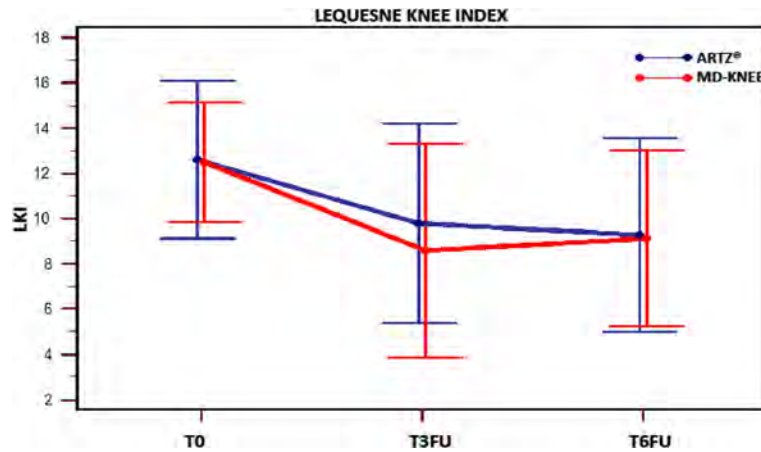
substances including collagen extracts. Recent scientific evidences suggest that injecting treatment with porcine collagen could provide interesting improving clinical performances [16–19]. However IA therapy should be considered with the complex management of OA, such as medical and non- medical interventions. The collagen administered at intra-articular level could stimulate and promote the healing process of the cartilage matrix, which is injured in the course of osteoarthritis, as demonstrated in animal models [17]. Collagen can promote repair processes of the cartilage matrix, interrupting the degenerative process and articular damage, which causes inflammation and pain.

In this double-blind, randomised, active-controlled clinical trial in patients affected by knee OA, five intra-articular injections of MD-Knee or sodium hyaluronate administered weekly are equally able to improve

**Table 2** Data are mean ± SD (Standard Deviation) at T3FU and T6FU with *p* value

	T3 FU			T6 FU		
	Group A (MD-Knee)	Group B (SUPARTZ®)	<i>P</i> -value	Group A (MD-Knee)	Group B (SUPARTZ®)	<i>P</i> -value
LKI ± SD	8.59 ± 4.71	9.79 ± 4.43	0.33	9.12 ± 3.89	9.28 ± 4.28	0.621
Pain VAS ± SD	5.26 ± 2.52	5.13 ± 2.41	NE	5.42 ± 2.69	4.43 ± 2.63	0.275
SF36 ± SD	99.15 ± 8.95	101.32 ± 6.37	NE	88.37 ± 28.83	92.07 ± 23.37	0.462

NE Not evaluated

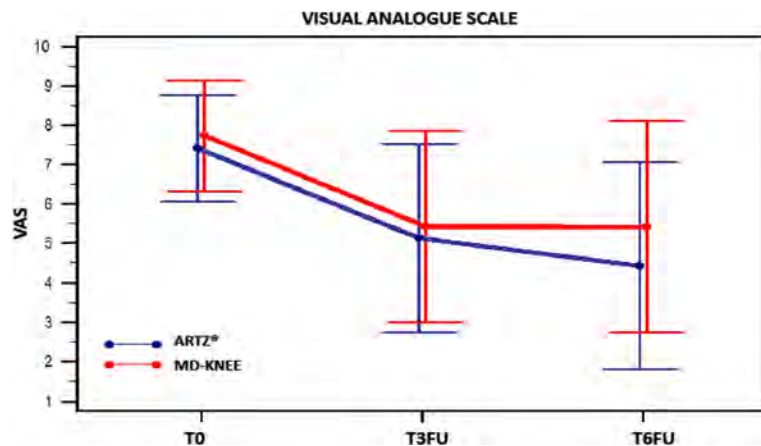


**Fig. 2** Variation of LKI (Lequesne Knee Index) score intra-subject and inter-groups at time T0; T3FU; T6FU

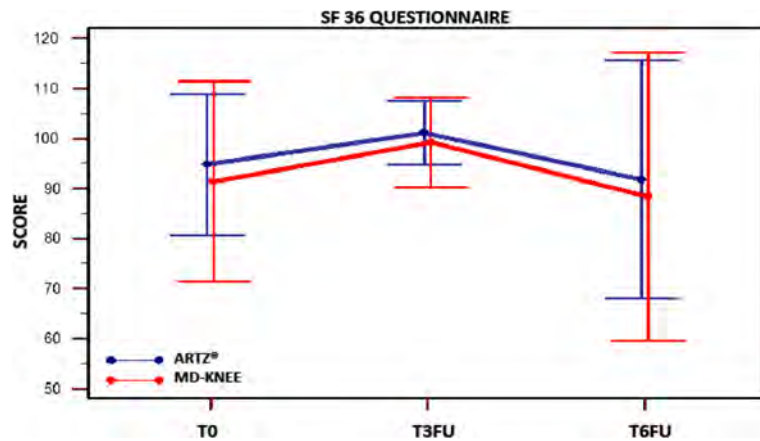
function and reduce pain after 3 months till at least 6 months by the end of treatment. As shown VAS and LKI improved at T3FU and T6FU. SF36 questionnaire, and pain killer consumption did not change in both groups confirming non-inferiority hypothesis. We have to acknowledge limitations of this study. In this non inferiority prospective randomized controlled double blind study, for bio-ethical reasons, we have no placebo arm, therefore the confrontation was made between two active arms only. Also, followup time was limited to 6 months only, while longer followups are recommended for chronic pathologies such as OA.

Future trials should investigate the proportion of OARSI/OMERACT criteria responders which might be useful for an indirect comparison with other local or systemic treatments; also the effect on the progression of tissue damage could be looked into. The lack of a placebo control group is to be expected when IA injections of hyaluronic acid products are routinely used in clinical

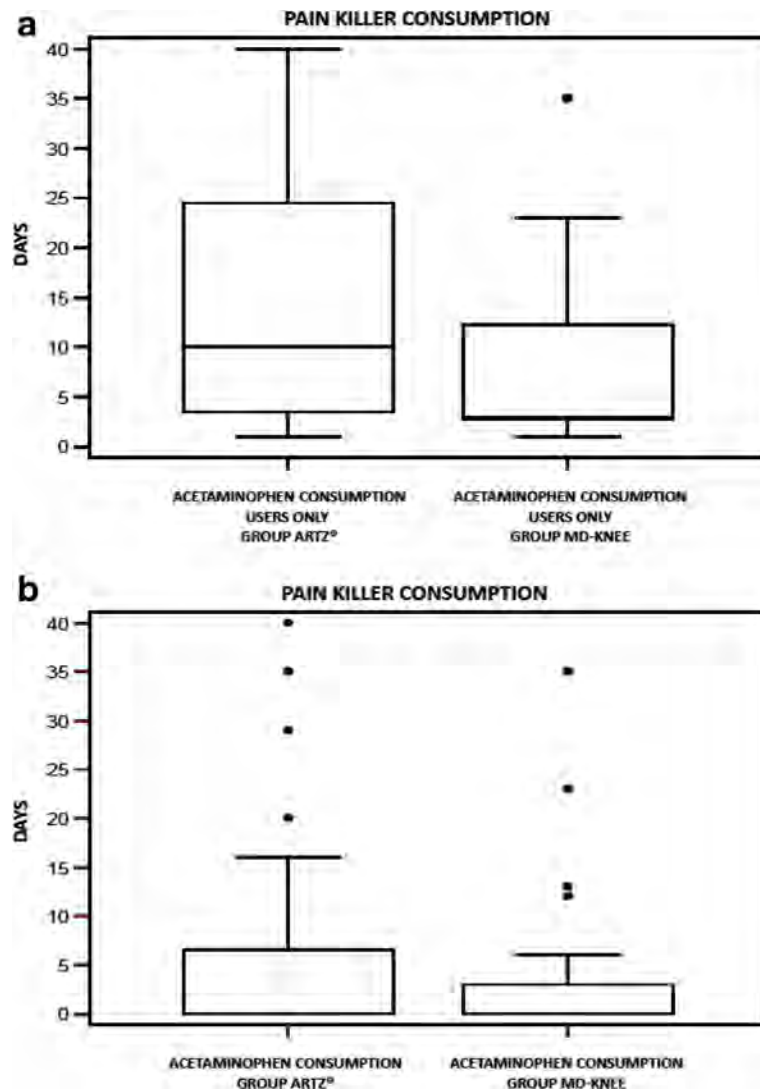
practice. A further issue concerns the nature of placebo for IA injections, ie. use of saline solution or sham injection. For these ethical and methodological reasons, it has been considered correct to compare MD-Knee with a marketed product, such as SUPARTZ®, that has been widely used in clinical practice and proved effective in previous studies. Moreover the lack of comparison with patients treated with other kind of HA (as high MW or cross-linked HA) doesn't allow us to draw final conclusion about the range of efficacy of MD-Knee Guna Medical Device, since the clinical equivalence of all HA products is not clear. Nevertheless a favourable feature of this trial is assessing OA knee symptoms effectiveness through several different measures, providing a wide clinical evaluation. Beside all Lequesne's items showing a similar advantage for both groups. Further studies are warranted in order to verify whether the symptomatic effect of MD-Knee is associated with a halting of knee OA progression.



**Fig. 3** Visual Analogue Scale (VAS) at time T0; T3FU; T6FU for Group ARTZ® and in Group MD-Knee



**Fig. 4** SF36 questionnaire. Score at time T0; T3FU; T6FU for Group ARTZ®and Group MD-Knee



**Fig. 5 a** Pain Killer consumption (days), in users only, in both groups. **b** Pain Killer consumption (days),in all subject, in both groups





## Conclusion

This trial shows that MD-Knee preparation is effective on knee OA symptoms over 6 months after a 5-week injection course, and it is equally effective in improving clinical performance as assessed through LKI, VAS, SF36 questionnaire and Pain Killer consumption, as the reference HA formulation.

MD-Knee and SUPARTZ® were equally well tolerated both locally and at a systemic level, therefore showing a satisfactory safety profile.

The reduced cost of MD-Knee compared to low or high MW HA could allow wider use of IA therapy, resulting in a NSAIDs intake reduction, as well as social cost reduction due to working days lost and caregivers time off work.

## Competing interest

All authors state that Guna S.p.a did not participate in the interpretation of data, in the writing of the manuscript, nor in the decision to submit the manuscript for publication. The authors declare no conflict of interest with respect to the contents of this article.

## Authors' contribution

LSMM and AM contributed to the ideation of the protocol and to data management and analysis, as well as to text drafting. EB and UM contributed to the study by recording patients' data and by performing intra-articular injections respectively, and both contributed to text drafting. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

## Acknowledgments

The study was funded by Guna S.p.a., Milan, Italy. We wish to thank V. Miranda (Clinical Research Unit Guna S.p.a Milan-Italy) for his helpful scientific support. We also thank M. Nichelatti for the statistical analysis, M. Campanella (Clinical Research Unit Guna S.p.a Milan-Italy) for her technical support in data management, C. De Lorenzo for her support in the questionnaires administration and F. Melzi for her linguistic assistance.

## Author details

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, "Regina Apostolorum" Hospital, Via S. Francesco 50, Albano Laziale, Rome, Italy. <sup>2</sup>Operative Unit of Rheumatology "S.Pietro-Fatebenefratelli" Hospital, Via Cassia 600, 00189, Rome, Italy.

Received: 5 May 2015 Accepted: 14 February 2016

Published online: 22 February 2016

## References

- Pereira D, Peleteiro B, Araujo J, et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthr Cartil.* 2011;19:1270–85.
- Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet.* 2011;377:2115–26.
- Dougados M, Hochberg MC. Management of osteoarthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman M, editors. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Mosby/ Elsevier; 2011. p. 1793–9.
- Wang CT, Lin J, Chang CJ, Lin YT, Hou SM. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86-A:538–45.
- Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2:CD005321.
- Goldberg VM, Buckwalter JA. Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. *Osteoarthr Cartil.* 2005; 13(3):216–24. Review.
- Divine JG, Shaffer MD. Use of viscosupplementation for knee osteoarthritis: an update. *Curr Sports Med Rep.* 2011;10:279–84.

- Becker LC, Bergfeld WF, Belsito DV, Klaassen CD, Marks JG, Shank RC, et al. Final report of the safety assessment of hyaluronic acid, potassium hyaluronate, and sodium hyaluronate. *Int J Toxicol.* 2009;28:5–67.
- Wu JJ, Shih LY, Hsu HC, Chen TH. The double-blind test of sodium hyaluronate (ARTZ) on osteoarthritis knee. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 1997;59:99–106.
- Sun SF, Chou YJ, Hsu CW, Chen WL. Hyaluronic acid as a treatment for ankle osteoarthritis. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2009;2(2):78–82.
- Migliore A, Granata M. Intra-articular use of hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis. *Clin Interv Aging.* 2008;3(2):365–9.
- Curran MP. Hyaluronic acid (Supartz®): a review of its use in osteoarthritis of the knee. *Drugs Aging.* 2010;27(11):925–41.
- Strand V, Conaghan PG, Lohmander LS, et al. An integrated analysis of five double-blind, randomized controlled trials evaluating the safety and efficacy of a hyaluronan product for intra-articular injection in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthr Cartil.* 2006;14(9):859–66.
- Goldberg VM, Goldberg L. Intra-articular hyaluronans: the treatment of knee pain in osteoarthritis. *J Pain Res.* 2010;3:51–6.
- Sun SF, Hsu CW, Hwang CW, et al. Hyaluronate improves pain, physical function and balance in the geriatric osteoarthritic knee: a 6-month follow-up study using clinical tests. *Osteoarthr Cartil.* 2006;14(7):696–701.
- Di Cesare ML, Micheli L, Zanardelli M, Ghelardini C. Low dose native type II collagen prevents pain in a rat osteoarthritis model. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:228.
- Naraoka T, Ishibashi Y, Tsuda E, Yamamoto Y, Kusumi T, Toh S. Periodic knee injections of collagen tripeptide delay cartilage degeneration in rabbit experimental osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(1):R32.
- Xiao D, Hu J, Chen K, Man C, Zhu S. Protection of articular cartilage by intra-articular injection of NEL-like molecule 1 in temporomandibular joint osteoarthritis. *J Craniofac Surg.* 2012;23(1):e55–8.
- 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.
- Pham T, van der Heijde D, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy N, Hochberg M, et al. OMERACT-OARSI initiative: osteoarthritis research society international set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthr Cartil.* 2004;12(5):389–99.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at  
www.biomedcentral.com/submit





THERAPEUTICS

C. Massullo

## RIASSUNTO

Le lumbalgie sono una delle più frequenti patologie della nostra epoca. Per la molteplicità dei fattori causali e concausali, rappresentano uno degli argomenti più discussi della medicina; numerosi studi dimostrano che il 60-80% della popolazione generale è colpita almeno una volta nella vita da un episodio lumbalgico che può recidivare nel 90% dei casi.

La fascia di età maggiormente colpita è quella compresa tra i 30 e i 50 anni, anche se, come ben noto in ambito medico sportivo, una consistente percentuale interessa individui al di sotto dei 20 anni. L'evento più frequente in Medicina dello Sport è rappresentato da forme irritative dell'anello fibroso la cui eziopatogenesi va ricercata nella peculiare biomeccanica del rachide lombare. Ad un'attenta analisi il disco intervertebrale va incontro più facilmente a lesioni non a seguito di forze compressive, ma a sollecitazioni combinate di flessione laterale-rotazione, in quanto le vertebre lombari, anatomicamente, non hanno le caratteristiche per sopportare questo tipo di sollecitazione, caratteristica della gestualità atletica.

La forza e la velocità che caratterizzano l'attività sportiva possono lesionare l'anello fibroso formato da strati concentrici di fibre collagene orientate di 30° sull'asse orizzontale e di 120° con le fibre adiacenti. Poiché il danno discale è rappresentato dalla lesione delle fibre collagene dell'anello fibroso, poter disporre nella prassi di *Collagen Medical Device* iniettabili specifici che rimpiazzino il *down collagenico*, consente un innovativo e concreto strumento di prevenzione, riparazione e terapia del processo di invecchiamento delle strutture intra-articolari, periarticolari e dei tessuti mesodermici *vicini* di sostegno.

Vengono presentati due casi clinici, estrapolati dalla pratica ambulatoriale dell'autore, come esempi di protocollo terapeutico.

## PAROLE CHIAVE

ATLETA, LESIONE DISCALE, BIOMECCANICA VERTEBRALE, OSTEOPATIA, GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

**SUMMARY:** Low back pain is one of the most frequent diseases of our time and, due to the multiplicity of causative factors and concomitant causes, it represents one of the most controversial issues of medicine; numerous studies have demonstrated that 60-80% of humans are affected at least once in their lifetime by a low back pain episode that may recur in 90% of cases.

## I GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICE NELLA RIPRESA FUNZIONALE DOPO TRAUMI SPORTIVI – CASE REPORTS

*GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICE IN FUNCTIONAL RECOVERY FROM SPORTS TRAUMATOLOGY. – CASE REPORTS*

Nella popolazione generale il *mal di schiena* rappresenta, dopo la corizza comune, la più frequente malattia dell'uomo.

– Circa l'80% della popolazione generale è destinato, nel corso di vita, a soffrire di lumbalgia (Linee guida INAIL in vigore dal 2008).

La maggior parte degli studi scientifici dedicati evidenzia una presenza an-

nale della sintomatologia nel 50% degli adulti in età lavorativa; di questi il 15-20% ricorre a terapie fisiche e/o farmacologiche.

La lumbalgia interessa entrambi i generi e in ugual misura; la sua insorgenza risulta più frequente tra i 30 e i 50 anni di età.

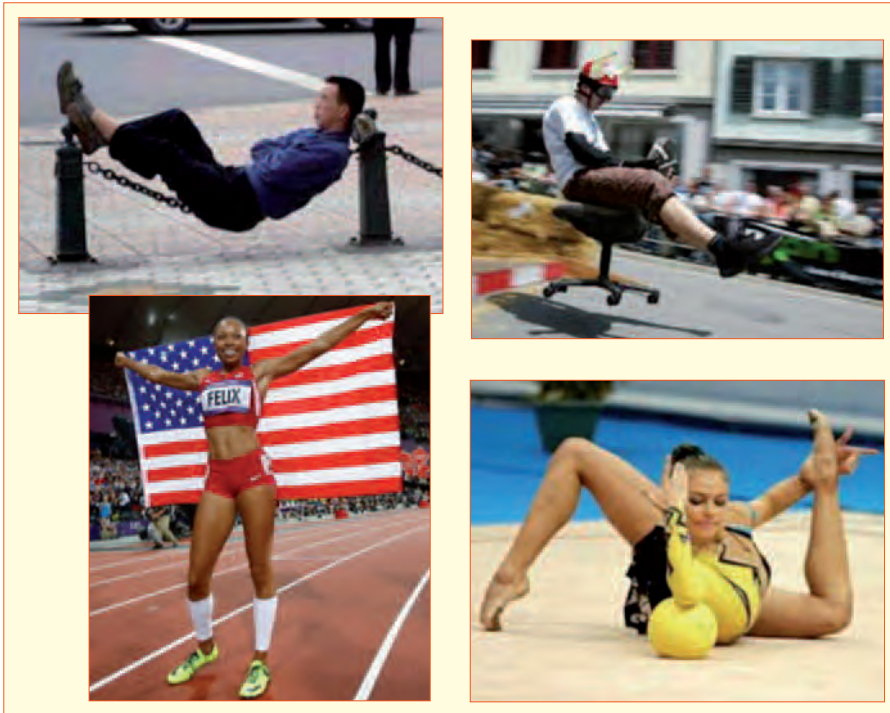
In virtù dei cambiamenti socio-culturali che stanno caratterizzando i paesi indu-

The most affected age group is the adult one, ranging between 30 and 50 years. Nevertheless, as it is well known in Sports Medicine, a substantial average affects individuals under 20. The most frequent occurrence in Sports Medicine is represented by irritative forms of the annulus fibrosus whose etiology should be sought in the particular biomechanics of the lumbar spine. If analysed carefully, it can be understood that the intervertebral disc can be damaged more easily not by compressive forces, but by the combined stress of lateral bend and rotation, because the lumbar vertebra has no anatomic features to bear this kind of stress, which is typical of the athletic gestures. The force and speed that characterize sports activities may thus damage the annulus fibrosus, which is formed by concentric layers of collagen fibers, oriented at an angle of 30° on a horizontal axis and at an angle of 120° with the adjacent

fibers. As the disc damage is represented by the collagen fibers lesion of the annulus fibrosus, the possibility of using Guna Collagen Medical Devices – which are specific, injectable, and replace the lack of collagen – gives an innovative and practical tool for the prevention, repair and treatment of the aging process of the intra-articular and periarticular structures as well as supporting the neighbouring mesodermal tissues.

In this article are presented two clinical cases from the author's outpatient practice, as examples of treatment protocol.

**KEY WORDS:** ATHLETE, DISC LESION, VERTEBRAL BIOMECHANICS, OSTEOPATHY, GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES



strializzati, l'età d'insorgenza tenderà sempre più ad abbassarsi.

– La lombalgia comporta altissimi costi individuali e sociali in termini di indagini strumentali e trattamenti, di riduzione della produttività e di diminuzione delle capacità a svolgere le comuni attività quotidiane.

Nelle persone di età inferiore ai 45 anni, la lombalgia e la cervicaglia sono le più comuni cause di disabilità.

Nel tempo sono francamente migliorate le condizioni lavorative, con riduzione dei carichi di lavoro.

– Nonostante la medicina abbia sviluppato nuove possibilità di diagnosi e di cura, l'inabilità al lavoro causata dalla lombalgia è in costante aumento.

*“È da ritenersi quindi che la medicina, in particolare quella preventiva, non sia intervenuta sul problema in maniera adeguata”* (Linee guida INAIL in vigore dal 2008).

La medicina è stata contraddetta dai risultati sul fatto che la meccanizzazione abbia ridotto le possibilità di produrre danni all'Apparato osteoarticolare, in particolar modo alla colonna vertebrale. Poiché il problema non risiede nella

riduzione della forza muscolare, gli atleti, con la loro prestanta fisica, non hanno minori rischi di incorrere in patologie acute-croniche del rachide.

La casistica in ambito medico-sportivo non è differente; al contrario, una consistente percentuale di casi interessa individui di età inferiore ai 20 anni (Candela and Dragoni, 1998).

Così, alla domanda *“...cosa posso fare per il mio mal di schiena?”*, i medici hanno semplicisticamente risposto per moltissimi anni *“faccia attività fisica”*, oppure *“faccia un po' di nuoto...”*.

I risultati – tuttavia – non sono stati incoraggianti, tanto che nel dubbio si continuano a suggerire *“riposo”* per l'atleta ed *“attività fisica”* per il sedentario.

Pertanto vi è da chiedersi perché sia gli atleti sia i sedentari continuano a soffrire di lombalgia.

Di fatto, lo sport produce effetti contraddittori sul rachide lombare: rafforza le masse muscolari con effetto protettivo sulle strutture discali, ma i microtraumi prodotti dalle sollecitazioni ripetute del-

la pratica sportiva possono risultare nocivi (Danowski and Chanussot, 1998).

Gli sport più frequentemente coinvolti nelle patologie del rachide lombare sono: **ginnastica, calcio, canoa, canottaggio, lotta, sollevamento pesi, tennis e golf.**

L'osservazione di una RMN in cui si evidenzia la presenza di protrusioni discali rappresenta l'evento più frequente in Medicina dello Sport, confermando l'ipotesi, che nasce dall'esperienza clinica, di prevalenti forme irritative dell'anello fibroso, delle strutture muscolari, tendinee e legamentarie delle lombalgie da sport, quale espressione di un disordine funzionale del rachide lombare.

– Molto più rare, infatti, risultano le forme degenerative artrosiche o le ernie discali (Candela and Dragoni, 1998).

► Nelle lombalgie da sport l'evenienza più comune è rappresentata dalla sofferenza-lesione discale a livello di **L4-L5** e/o di **L5-S1**.

Si distinguono:

**1)** lombalgia discale vera, in cui la lesione discale è direttamente responsabile del dolore;

**2)** lombalgia da instabilità segmentaria, in cui il deterioramento discale e la conseguente instabilità risultano essere la causa. In questo caso sono coinvolte anche le articolazioni posteriori ed il legamento interspinoso che divengono fonte associata di dolore, in quanto strutture riccamente innervate.

Per comprendere la causa del deterioramento del disco intervertebrale lombare occorre ricordare alcuni aspetti di biomeccanica vertebrale.

Proprietà biomeccanica importante del rachide è la viscoelasticità, che permette a questa struttura una deformazione continua dei tessuti, a condizione che la forza applicata sia lenta e progressiva (Bersi, 1995).

– Questa situazione è raramente riscontrata nella pratica sportiva in cui, per definizione, la gestualità è portata sempre alla massima espressione della velocità e dell'escursione articolare.



Schematicamente, dal punto di vista biomeccanico, nel rachide è possibile considerare due comparti: l'osso e le strutture molli (disco, legamenti, muscoli).

Le capacità di resistenza dell'osso sono maggiormente importanti in compressione (resistenza ai carichi) (Bersi, 1995) (FIG. 1).

Le capacità di resistenza dei tessuti molli, come il complesso discale (anello fibroso + nucleo polposo + legamenti) sono più importanti in tensione (resistenza allo stiramento) (Bersi, 1995) (FIG. 1).

Per rispondere a queste esigenze, il disco intervertebrale è caratterizzato da un'anatomia funzionale molto complessa: l'anello fibroso – infatti – è costituito da fibre collagene orientate di 30° su un asse orizzontale e di 120° rispetto alle fibre adiacenti (FIG. 2).

– Tali fibre sono in grado di resistere unicamente alle forze di tensione (Antoniu et Al., 1996; Hayes et Al., 2001). Il nucleo polposo è meno ricco in fibre collagene ed è costituito in prevalenza da proteoglicani (idrofili) (Adams et Al., 1977; Hayes et Al., 2001; Cs-Szabo et Al.,



FIG. 1

2002; Sztrolovics et Al., 2002): l'insieme acquisisce caratteristiche organolettiche di un gel incompressibile.

I rischi di sollecitazione in tensione dell'anello fibroso oltre la fisiologia sono molto più elevati nelle sollecitazioni

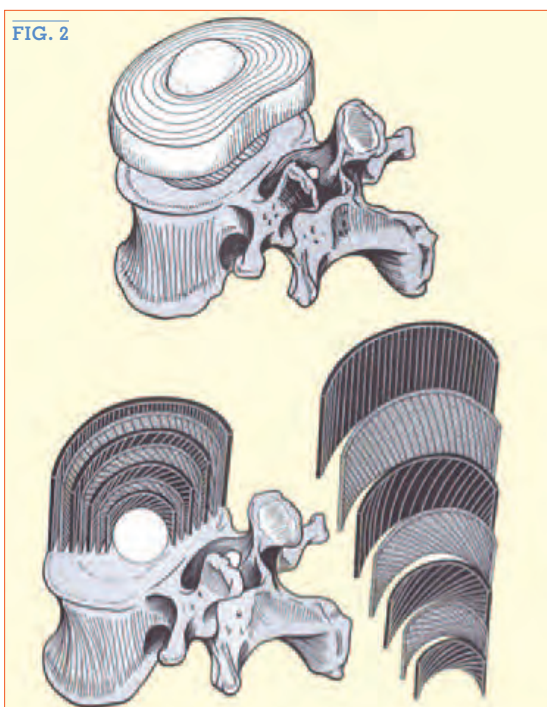


FIG. 2

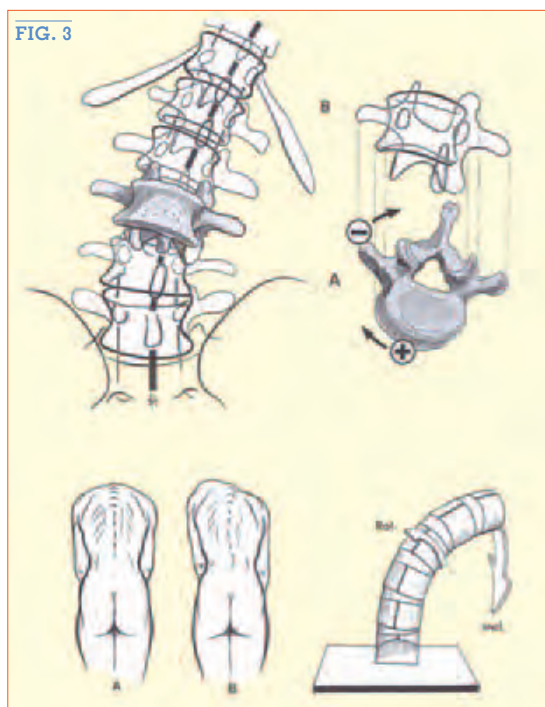


FIG. 3

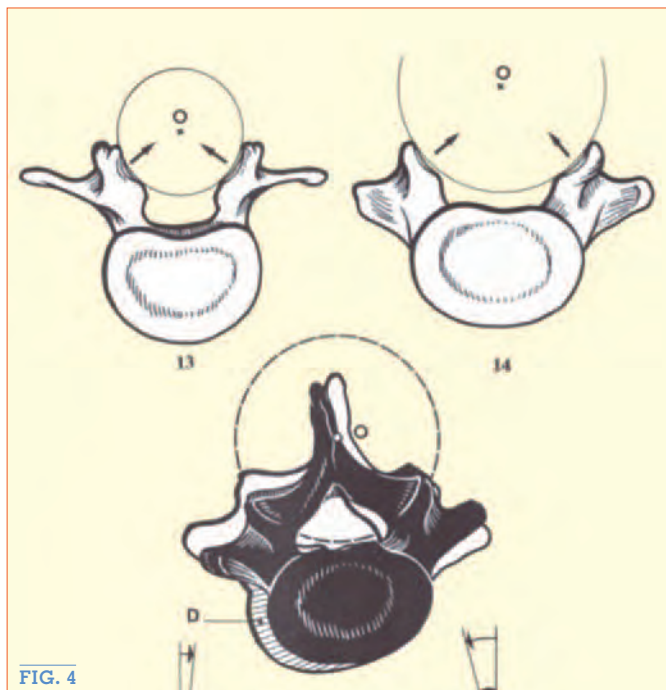


FIG. 4

Le faccette articolari delle vertebre lombari fanno sì che il movimento di rotazione avvenga attorno ad un asse che non corrisponde al centro dei piatti vertebrali, ma che è situato alla base del processo spinoso (Kapandji, 2002) (FIG. 4).

Pertanto, quando una vertebra ruota sull'altra, ne consegue che questo movimento si accompagni obbligatoriamente ad uno scivolamento laterale del corpo vertebrale sollecitato in torsione. Ciò produce una messa in tensione delle fibre dell'anello fibroso che, tipicamente nell'estremizzazione del movimento sportivo, può oltrepassare la resistenza della struttura interessata con l'instaurarsi di un possibile, progressivo, danno anatomico dovuto al **cedimento delle fibre collagene**.

Occorre – inoltre – sottolineare che, nella casistica ambulatoriale, le sofferenze o le lesioni discali lombari sono molto frequentemente localizzate ai segmenti vertebrali L4-L5 e L5-S1. – Ciò è verosimilmente dovuto al fatto che L4 e L5 sono le uniche due vertebre ad essere collegate al bacino dai legamenti ileo-lombari (FIG. 5) e che possono risentire delle sollecitazioni ascendenti dagli arti inferiori che, in caso di rigidità o di sollecitazioni violente, come accade nella gestualità sportiva, possono trascinarsi il movimento rotatorio vertebrale oltre il limite della fisiologia.

Contrariamente a quanto generalmente si ritiene, non si può più imputare il danno discale primariamente alle sollecitazioni compressive, come quelle dei sobbalzi della corsa, ma ad una serie di cause, quali:

- trazioni violente che i muscoli degli arti inferiori esercitano sul bacino;
- bacino che, tramite i legamenti ileo-lombari, trascina in rotazione i corpi vertebrali di L4 e di L5;
- faccette articolari delle vertebre lombari che non favoriscono la rotazione;
- traslazione del corpo vertebrale.

Questa è la serie di eventi che produce possibile lesione delle **fibre collagene** dell'anello fibroso di entità ingrave-

combinata in flessione-rotazione. Sono proprio queste le sollecitazioni più ricorrenti nella gestualità sportiva che, oltretutto, avvengono a velocità molto elevata (FIG. 3).

– Si tratta di movimenti che non possono essere disgiunti e che sono governati dalle 2 Leggi enunciate da Fryette (Harrison H. Fryette, 1878-1960) e precisamente:

**I Legge:** quando una vertebra o un segmento vertebrale si trova in *easy flexion* (flessione neutra), qualsiasi inclinazione laterale comporterà automaticamente una rotazione opposta dei corpi vertebrali, verso la convessità.

**II Legge:** quando una vertebra si trova in estensione o in flessione forzata, per effettuare una latero-flessione, è necessariamente sottoposta dapprima ad una rotazione dallo stesso lato, verso la concavità.

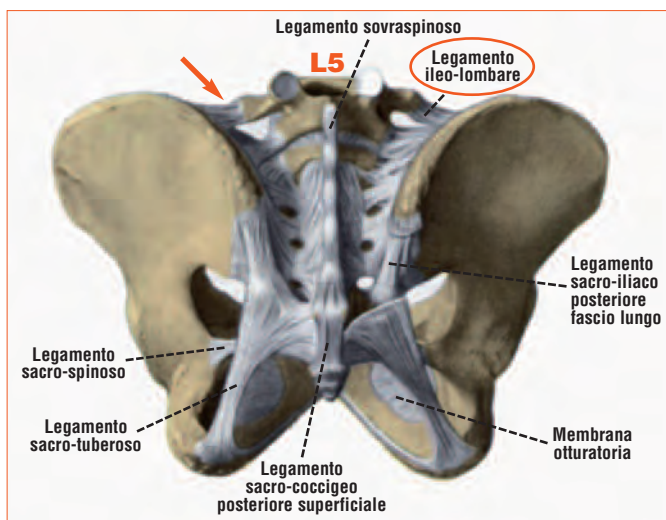
Sono proprio i movimenti di rotazione, inevitabili, che mettono a rischio l'integrità del rachide lombare.

– Generalmente si considerano le vertebre lombari come estremamente libere nelle rotazioni, in quanto non possiedono strutture che ne ostacolano il movimento, come le coste nelle vertebre toraciche.

FIG. 5

Da Netter F.H. – Atlante di Anatomia Umana. EDRA Ed., 2014.

– Traduzione della Redazione.





scente fino all'erniazione del nucleo polposo.

Poichè il danno discale è rappresentato dalla lesione delle fibre collagene dell'anello fibroso, poter disporre nella prassi di **Collagen Medical Device iniettabili specifici** che rimpiazzino il *down* collagenico, consente un innovativo e concreto strumento di prevenzione, riparazione e terapia del processo di invecchiamento delle strutture intra-articolari, periarticolari e dei tessuti mesodermici *viciniori* di sostegno (Milani, 2010, 2013).

Nel personale studio di Medicina dello Sport e di Osteopatia, vengono assistiti quotidianamente atleti che presentano patologie osteo-artro-mio-fasciali.

– Il trattamento terapeutico combinato **Medicina manuale + Guna Collagen MDs** consente di accelerare i processi riparativi, riducendo i tempi di recupero dell'atleta e di avere garanzia di una più stabile riparazione tissutale, soprattutto nei casi tendenti alla recidiva.

## CASE REPORTS

Tra gennaio 2014 e dicembre 2015 sono stati trattati **43 atleti professionisti**. Gli sportivi amatoriali sono stati esclusi.

Tutti gli atleti sono stati trattati per lombalgia acuta (o per recidive) riconducibile a sofferenza-lesione discale in assenza di erniazioni RMN documentate.

– Gli atleti, di età compresa tra 19 e 32 anni, praticavano i seguenti sport: Calcio (9), Atletica Leggera, disciplina Corsa (7), Equitazione, disciplina Salto Ostacoli (6), Pallavolo (6), Triathlon (5), Canottaggio (5), Scherma (3) e Karate (2).

Trattamento: Terapia manuale + Terapia iniettiva con **Guna Collagen MD-Lumbar + Guna Collagen MD-Muscle + Guna Collagen MD-Matrix**, iniezioni s.c. con ago 30G, 13mm, 4-5 cm lateralmente ai processi spinosi di L4, L5 e S1.

Vengono presentati due esempi emblematici del protocollo terapeutico adottato, utilizzando come indicatore di efficacia del trattamento il ritorno rapido all'attività sportiva.

### CASO 1

Femmina, 26 anni, praticante Equitazione, disciplina Salto Ostacoli.

Nel Giugno 2014 caduta in gara, durante un salto, a causa di un errore tecnico. La paziente accusa forte dolore lombare che nei giorni successivi si aggrava, fino alla cessazione dell'attività sportiva. RMN negativa per ernie discali.

La paziente viene trattata con Terapia manuale: allungamento muscolare per ischio-crurali, intra- ed extrarotatori, ileopsoas; manipolazioni delle articolazioni sacro-iliache e dorsali basse.

Torna ad allenarsi dopo due sedute di Terapia manuale.

Residuando un dolore/fastidio di fondo, a distanza di un mese, l'atleta si convince della necessità di integrare la terapia manuale con la terapia infiltrativa con Guna Collagen Medical Device con frequenza: 2 sedute/sett. x 2 sett.; in seguito 1 seduta/sett. x 6 sett.

La terapia include:

**Guna Collagen MD-Lumbar** 1 fiala + **Guna Collagen MD-Matrix** 1 fiala, iniettati s.c. con ago 30G 13 mm, 4-5 cm lateralmente ai processi spinosi di L4, L5 e S1.

– Dopo 3 applicazioni si assiste a completa remissione del dolore; la paziente – comunque – conclude il ciclo di terapia.

### Commento

L'impossibilità di astenersi completamente dall'attività fisica (per la necessità di allenare il cavallo) non ha permesso – inizialmente – una riparazione ottimale della lesione.

L'infiltrazione loco-regionale di Guna Collagen MD-Lumbar (specifico per

area scheletrica) + Guna Collagen MD-Matrix (specifico per la matrice extracellulare), ha indotto la deposizione di fibre collagene nella regione danneggiata, portando – così – la paziente alla completa guarigione.

### CASO 2

Maschio, 28 anni, praticante Calcio nel ruolo di attaccante.

Nel Settembre 2014 si verifica un blocco lombare acuto dopo una sessione di allenamento di preparazione atletica in palestra, con immediata cessazione dell'attività sportiva.

L'atleta viene trattato dal medico della squadra di appartenenza con FANS x 5 gg. e dall'osteopata per 3 sedute + 8 applicazioni di Tecarterapia.

Il calciatore torna agli allenamenti dopo 15 gg, benché non completamente in forma.

Al peggioramento della sintomatologia giunge alla nostra osservazione.

– La RMN evidenzia *“modesta protrusione discale in sede posteriore mediana tra L4-L5 e L5-S1. Non sono presenti ernie discali”*.

Si procede con trattamento in allungamento muscolare per ischio-crurali, intra- ed extrarotatori, ileopsoas + terapia infiltrativa con collagene alla frequenza di 3 sedute/sett. x 1 sett.; 2 sedute/sett. x 2 sett.; 1 seduta/sett. x 5 sett.

La terapia include:

**Guna Collagen MD-Lumbar** 1 fiala + **Guna Collagen MD-Muscle** 1 fiala + **Guna Collagen MD-Matrix** 1 fiala, iniettati s.c. con ago 30G 13 mm, 4-5 cm lateralmente ai processi spinosi di L4, L5 e S1.

– Dopo 3 applicazioni il paziente torna gradualmente agli allenamenti; dopo 7 applicazioni (3 settimane) gioca una partita per tutti i 90 minuti.

Permangono “fastidi” nei primi movimenti del mattino fino alla 9ª seduta.



## Commento

Questo paziente presentava marcata rigidità della muscolatura della catena cinetica posteriore degli arti inferiori, per cui la sola terapia manipolativa vertebrale non era stata sufficiente a rimuovere la causa primaria del problema, con conseguente amplificazione della lesione.

– La terapia in allungamento muscolare è finalizzata al recupero biomeccanico vertebrale; la terapia infiltrativa con Guna Collagen MD-Lumbar (specifico per area scheletrica) + Guna Collagen MD-Matrix (specifico per la matrice extracellulare) + Guna Collagen MD-Muscle (specifico per il Tessuto muscolare) ha permesso di neutralizzare le concomitanti infiammazioni e degenerazioni discali. ■

## Bibliografia

- Adams P. *et Al.* – Biochemical aspects of development and ageing of human lumbar intervertebral discs. *Rheumatol Rehab.* 16:22-29. 34; **1977**.
- Antoniou J. *et Al.* – The human lumbar intervertebral disc: evidence for changes in the biosynthesis and denaturation of the extracellular matrix with growth, maturation, ageing, and degeneration. *J. Clin. Invest.* 98, 996-1003; **1996**.
- Bersi G. – Il dolore lombare, guida alla comprensione e cura. Utet Ed.; **1995**.
- Candela V., Dragoni S. – Traumatologia dello sport. Eziopatogenesi-clinica-indagini non invasive e Riabilitazione funzionale. Rhône-Poulenc-Rorer Ed.; **1998**.
- Cs-Szabo G. *et Al.* – Changes in mRNA and protein levels of proteoglycans of the anulus fibrosus and nucleus pulposus during intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 15;27(20):2212-9; Oct **2002**.
- Danowski R., Chanussot J.C. – Traumatologia dello sport. Edizione italiana a cura di Enrico Bossi e Claudio Ronzani. Masson Ed.; **1998**.
- Hayes A.J. *et Al.* – Extracellular matrix in development of the intervertebral disc. *Matrix Biology* 20(2):107-21; May **2001**.
- Kapandji I.A. – Fisiologia Articolare. Maloine Ed.; **2002**.
- 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.
- Milani L. – I Collagen Medical Devices nel trattamento locale delle artro-reumatopatie algiche. - Rassegna degli Studi Clinici e *Clinical Assessment* 2010-2012. *La Med. Biol.*, **2013**/2; 3-18.
- Sztrolovics R. *et Al.* – The characterization of versican and its message in human articular cartilage and intervertebral disc. *J. Orthop. Res.* 20 (2), 257-266; **2002**.

## Sono – inoltre – stati consultati:

- Busquet L. – Les chaînes musculaires. Frison-Roche Ed.; **2000**.
- Fox E.L. *et Al.* – The Physiological Basis of Physical Education and Athletics. C. Brown Ed.; **1989**.
- Hochschild J. – Strukturen und Funktionen begreifen. Funktionelle Anatomie - Therapierrelevante Details. George Thieme Verlag; **2002**.
- Hutton W.C. *et Al.* – Does long term compressive loading on the intervertebral disc cause degeneration? *Spine* 25: 2993-3004; **2000**.
- Mwale F. *et Al.* – Distinction between the extracellular matrix of the nucleus pulposus and hyaline cartilage: a requisite for tissue engineering of intervertebral disc. *European Cells and Materials* Vol 8; 58-64; **2004**.
- Netter F.H. – Atlante di Anatomia Umana. EDRA Ed.; **2014**.
- Salminen J.J. *et Al.* – Recurrent low back pain and early disc degeneration in the young. *Spine* 24: 1316-1321; **1999**.
- Sive J.I. *et Al.* – Expression of chondrocyte markers by cells of normal and degenerate intervertebral discs. *Mol Pathol* 55: 91-97; **2002**.

**Testo elaborato dalla relazione dell'autore tenuta al 1° Congresso Internazionale "Il Collagene nelle patologie dell'Apparato muscolo-scheletrico. Un viaggio attraverso la terapia del dolore, la riparazione tissutale ed il recupero funzionale", Milano, 19 novembre 2016.**

– Per report del Congresso vedi *La Medicina Biologica* 2017/1; 76-7.

## Riferimento bibliografico

MASSULLO C. – I Guna Collagen Medical Device nella ripresa funzionale dopo traumi sportivi – *Case reports*. *La Med. Biol.*, **2017**/2; 45-50.

## Autore

### Dr. Carlo Massullo

– Specialista in Medicina dello Sport  
– Esperto in Medicina Fisica, Riabilitazione e Osteopatia

Via Lazio

I – 01028 Orte (VT)



## **SOMMINISTRAZIONE INTRA-ARTICOLARE DI MD-HIP IN 7 PAZIENTI CON OSTEOARTROSI DELL'ANCA NON RESPONSIVI ALLA VISCOSUPPLEMENTAZIONE. – STUDIO MULTICENTRICO DELLA DURATA DI 6 MESI**

Migliore A., Massafra U., Bizzi E., Vacca F., Tormenta 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.





# Analisi di minimizzazione dei costi di MD-Knee rispetto all'acido ialuronico nel trattamento di pazienti con osteoartrosi del ginocchio

Alberto Migliore<sup>1</sup>, Roberto Ravasio<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Operative Unit of Rheumatology "S. Pietro Fatebenefratelli" Hospital, Roma - Italy

<sup>2</sup>Health Publishing & Services, Milano - Italy

## A cost-minimization analysis of MD-Knee versus hyaluronic acid in patients with knee osteoarthritis

**Introduction:** The administration by injection of hyaluronic acid (HA) for 3-5 weeks is effective in the treatment of patients with knee osteoarthritis (OA). Other products for intra-articular use have been recently introduced for the treatment of OA. Among these, a medical device, MD-Knee, produced by Guna S.p.A.; this study aims to estimate the cost-minimization of MD-Knee versus HA in the treatment of knee osteoarthritis.

**Methods and Results:** We performed a cost-minimization analysis (CMA). The CMA was conducted from the perspective of the Italian National Health Service (iNHS). Only direct medical costs (MD-Knee and HA) were considered. We performed a sensitivity analysis to test the robustness of the results. The mean 6-months cost per patient was € 75,00 with MD-Knee and € 185,00 with HA.

**Conclusion:** From the Italian National Health Service's perspective, MD-Knee appears to be the cost-saving therapeutic option compared with HA in the treatment of patients with knee osteoarthritis.

**Keywords:** Cost, Hyaluronic acid, Italian NHS, MD-Knee, SUPARTZ

## Introduzione

L'osteoartrosi (OA) è una malattia degenerativa cronica articolare caratterizzata da un danno progressivo della cartilagine articolare e dell'osso sottostante (1). Rappresenta una delle malattie croniche più comuni, con una prevalenza dell'11% e del 24% nella popolazione adulta per l'OA dell'anca e del ginocchio, rispettivamente (1). Nel 2017 si stima che circa 303 milioni di persone siano stati colpiti da OA in tutto il mondo (2). L'OA, di maggiore prevalenza nella popolazione anziana, è la causa più comune di disabilità, inclusi la limitazione delle attività quotidiane e, soprattutto, il dolore (1). Quest'ultimo è accentuato dai movimenti e diminuisce con il riposo, ma, con il progredire della malattia, può presentarsi anche a riposo. Il *burden of disease* associato alle malattie muscoloscheletriche è in continuo aumento, diventando, nel 2015, la seconda causa di disabilità (*years lived with disability*, YLDs) (3).

Diversi studi hanno, inoltre, indagato l'esistenza di una possibile relazione tra OA del ginocchio e mortalità prematura, individuando nella presenza della malattia muscoloscheletrica un indicatore di risultato sfavorevole a causa delle limitazioni che essa induce sulle attività quotidiane e sulla funzionalità fisica dei soggetti colpiti (4-8).

Il termine "grave" è stato definito dalla FDA in presenza di una malattia o di una condizione associate a una morbidità che determina un significativo impatto negativo sulla vita quotidiana di un individuo (9). L'OA presenta tutte le caratteristiche di una condizione grave. Essa limita lo svolgimento delle principali attività quotidiane di una persona (camminare, mangiare, comunicare o prendersi cura di se stessi o di altri familiari), causa un invecchiamento precoce delle persone a causa della perdita di funzionalità all'interno della società e determina un aumento del rischio di mortalità rispetto alla popolazione generale (9).

Dal momento che l'aspettativa di vita della popolazione generale è in continuo aumento, ci si aspetta in crescita anche il numero di persone con OA.

Con la finalità di ridurre il dolore e di raggiungere una condizione clinica ottimale per la gestione dell'OA, le Linee Guida internazionali raccomandano l'uso di una strategia terapeutica che include: 1) trattamento non farmacologico (fisioterapia e riabilitazione), 2) trattamento farmacologico (anti infiammatori non steroidei, analgesici, agenti condroprotettori e trattamenti intra-articolari) e 3) trattamento chirurgico (stadio avanzato della malattia) (10-15).

Nell'ultimo decennio, molta enfasi è stata posta sulla gestione non farmacologica (1). Tuttavia, forse perché le

Received: May 5, 2020

Accepted: May 20, 2020

Published online: June 12, 2020

## Corresponding author

Roberto Ravasio  
Health Publishing & Services  
Piazza Duca d'Aosta 12  
20124 Milano - Italy  
rravasio@aboutpharma.com





raccomandazioni ad essa associate non sono state sufficientemente chiare in merito a tempistiche, intensità, frequenza, durata e modalità di effettuazione, secondo diversi studi la gestione non farmacologica dell'OA non ha sempre fornito un risultato assistenziale ottimale (16,17).

Anche se le evidenze scientifiche ne suggeriscono una bassa efficacia, il paracetamolo viene ampiamente raccomandato nel trattamento analgesico delle prime fasi dell'OA. Però, dal momento che, nella popolazione generale (specialmente a fronte di elevati dosaggi), è associato alla presenza di eventi avversi gastrointestinali, cardiovascolari, epatici e renali, sarebbe necessaria un'attenta valutazione del suo impiego (18).

Tra le opzioni farmacologiche, l'acido ialuronico, somministrato per via infiltrativa, riveste un ruolo di primaria importanza poiché consente il controllo del dolore e il miglioramento della mobilità articolare, soprattutto nel ginocchio (19). Studi clinici controllati in doppio cieco ne hanno dimostrato la superiorità in termini di efficacia rispetto a soluzioni saline, artrocentesi e trattamenti con FANS, oltre a un eccellente profilo di tollerabilità (20,21). Il meccanismo d'azione dell'acido ialuronico è ben conosciuto e, oltre a garantire le proprietà viscoelastiche del liquido sinoviale, svolge un importante ruolo nel mantenere le caratteristiche strutturali e funzionali della cartilagine articolare (20,21). La viscosupplementazione è l'intervento che prevede l'infiltrazione intra-articolare di acido ialuronico. Tra gli acidi ialuronici attualmente disponibili, SUPARTZ® è quello più analizzato negli studi clinici e più utilizzato nella pratica (22).

Dal 2010, il trattamento delle patologie dolorose e degenerative dell'apparato locomotore e di sostegno si avvale di un innovativo approccio terapeutico che prevede l'utilizzo di *Medical Device* (MD) iniettabili a base di collagene suino. Tra questi è attualmente presente sul mercato MD-Knee (Guna S.p.A.), un dispositivo medico disponibile in flaconcini di soluzione iniettabile a base di collagene di origine suina. La scelta di utilizzare collagene di suino è dettata, oltre che dalla somiglianza biochimica, dal fatto che i tessuti di suino hanno mediamente un contenuto di collagene molto elevato (19). Lo scopo dell'introduzione in loco del collagene è strutturale, poiché il supporto meccanico fornito dal collagene rappresenta un'efficace impalcatura naturale di sostegno (bio-scaffold). Il collagene, infatti, rimpiazza, rinforza e protegge cartilagini, tendini, legamenti e capsule articolari (23-26).

## Obiettivo

Lo scopo della presente valutazione economica è confrontare, nella prospettiva ospedaliera, il beneficio e il costo di trattamento associati a MD-Knee e SUPARTZ® nel trattamento dell'OA del ginocchio.

## Materiali e metodi

### Premessa

La prima fase della presente valutazione economica è stata caratterizzata dalla conduzione di una revisione della letteratura, effettuata tramite la consultazione della banca dati PubMed, per verificare la presenza di studi clinici che

avessero confrontato direttamente (*head-to-head*) le due opzioni di trattamento farmacologico. Un solo studio clinico ha soddisfatto tale requisito (22), le cui principali caratteristiche vengono riassunte nel paragrafo "dati clinici".

### Dati clinici

Lo studio clinico (randomizzato, doppio cieco, prospettico e multicentrico), condotto in Italia da Martin et al. (22), ha valutato la non inferiorità di MD-Knee rispetto all'acido ialuronico (SUPARTZ®) nel trattamento dei pazienti con OA del ginocchio.

L'arruolamento dello studio è iniziato a marzo 2013 e si è concluso a settembre 2013. Sono stati considerati solo i pazienti con OA sintomatica del ginocchio (si rimanda alla pubblicazione per gli specifici criteri di inclusione e di esclusione). Complessivamente, sono stati arruolati 64 pazienti, di cui 32 in trattamento con MD-Knee e 32 con SUPARTZ®. Per ciascun paziente, lo studio ha previsto un totale di 3 visite, una all'arruolamento e una a 3 e a 6 mesi dall'arruolamento. Lo schema posologico adottato per le due opzioni prevedeva, per MD-Knee, la somministrazione, con iniezione intra-articolare, di 4 mL di collagene (due flaconcini da 2 mL) una volta a settimana per 5 settimane consecutive e, per SUPARTZ®, sempre con iniezione intra-articolare, la somministrazione di 2,5 mL di acido ialuronico una volta a settimana per 5 settimane consecutive. L'endpoint primario dello studio è stato il *Lequesne Knee Index* (LKI), mentre la *Visual Analogue Scale* (VAS) e il questionario SF-36 sono stati gli endpoint secondari (27). Il LKI ha valutato la gravità dell'OA del ginocchio, mentre VAS e questionario SF-36 hanno valutato, rispettivamente, variazioni di dolore e stato fisico-mentale dei pazienti trattati.

Le principali caratteristiche demografiche dei due gruppi di trattamento sono risultate ben bilanciate all'arruolamento e descritte nella Tabella I. Al follow up a 3 e a 6 mesi, i valori associati a LKI e VAS hanno evidenziato un significativo miglioramento in entrambi i gruppi rispetto all'arruolamento, senza osservare differenze statisticamente significative. Non c'è stata, inoltre, alcuna differenza statisticamente significativa nel punteggio del questionario SF-36. I risultati mostrano che entrambe le opzioni farmacologiche sono risultate

**TABELLA I** - Principali caratteristiche demografiche all'arruolamento (22)

Parametri	MD-Knee	SUPARTZ®
	(n. = 32)	(n. = 32)
Età (anni ± DS)	69,41 ± 8,42	69,97 ± 9,5
Femmine, n. (%)	25 (86,2%)	20 (64,5%)
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	27,2 ± 3,78	27,3 ± 3,56
Kellgren e Lawrence grado II, n. (%)	15 (51%)	17 (55%)
Kellgren e Lawrence grado III, n. (%)	14 (44%)	14 (44%)
LKI ± DS	12,45 ± 2,63	12,6 ± 3,48
SF-36 ± DS	91,41 ± 20,01	93,07 ± 17,3
VAS ± DS	7,67 ± 1,41	7,42 ± 1,35





ugualmente efficaci nel ridurre i sintomi dell'OA del ginocchio a 6 mesi dall'inizio del trattamento.

### Tecnica di valutazione

Dato che lo studio clinico (22) non ha evidenziato differenze di efficacia, si è ritenuto corretto confrontare MD-Knee e SUPARTZ® tramite un'analisi di minimizzazione dei costi (*cost-minimization analysis*, CMA), ponendo, così, l'accento sui soli costi farmacologici.

### Orizzonte temporale

In accordo con il periodo di osservazione dello studio clinico di riferimento (22), è stato adottato un orizzonte temporale di analisi pari a 6 mesi, ovvero di 26 settimane.

### Prospettiva di analisi

Dal momento che i due farmaci non sono attualmente rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN) e che tendenzialmente le relative somministrazioni vengono effettuate in ambito ospedaliero (ambulatorio o day hospital), la prospettiva di analisi qui adottata è quella dell'ospedale, nell'ipotesi che la stessa struttura si faccia carico dell'acquisto.

### Consumo di risorse e costi unitari

Il consumo dei due regimi terapeutici è stato valorizzato moltiplicando i dosaggi indicati nello studio clinico (22) per i relativi prezzi di mercato (prezzo al pubblico). Sono stati considerati un prezzo al pubblico di € 75,00 per una confezione da 10 flaconcini da 2 mL di MD-Knee e un prezzo al pubblico di € 185,00 per una confezione da 5 pezzi da 2,5 mL di SUPARTZ®. Coerentemente con l'obiettivo dello studio (stimare i costi incrementali tra le due terapie) e con la tecnica di valutazione economica adottata (CMA), non è stato considerato alcun costo associato alla somministrazione, in quanto assunto uguale in entrambi i casi (una somministrazione settimanale per 5 settimane consecutive). Dal momento che lo studio clinico di riferimento (22) non ha identificato differenze significative in termini di tollerabilità, non sono stati considerati costi per la gestione di eventuali eventi avversi correlati al trattamento somministrato.

### Analisi di sensibilità

Come indicato dalle Linee Guida redatte dal gruppo AIES (Associazione Italiana di Economia Sanitaria) (28), l'analisi di sensibilità dovrebbe analizzare in modo approfondito l'incertezza del risultato del caso base (o caso di riferimento, CDR). In questa valutazione, l'analisi dell'incertezza è stata effettuata esclusivamente in riferimento ai prezzi di acquisto delle due opzioni farmacologiche. A questo proposito, per stimare l'incertezza relativa a tale variabile, è stata condotta un'analisi della soglia (*threshold analysis*), con l'obiettivo di stimare per quali riduzioni del prezzo di acquisto le due opzioni risulterebbero costo-neutrale.

## Risultati

### Analisi di minimizzazione dei costi

La Tabella II riporta i risultati della CMA descrivendo il costo medio di trattamento per le due alternative terapeutiche.

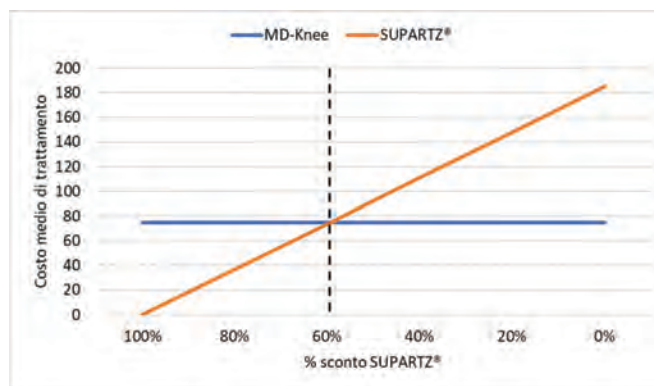
**TABELLA II** - Risultati dell'analisi di minimizzazione dei costi

Parametri	A	B
	MD-Knee	SUPARTZ®
Dose per somministrazione	4 mL	2,5 mL
Costo per somministrazione	€ 15,00	€ 37,00
N. somministrazioni totali	5	5
Costo medio di trattamento	€ 75,00	€ 185,00
<b>Differenza (A-B)</b>	<b>-€ 110,00</b>	

Appare evidente come, a fronte di un minor costo per singola somministrazione (€ 15,00 vs € 37,00), il paziente trattato con MD-Knee sia caratterizzato dal minor costo medio di trattamento (€ 75,00 vs € 185,00), determinando un risparmio di € 110,00 per l'intero ciclo di trattamento.

### Analisi di sensibilità

L'analisi della soglia condotta per stimare l'incertezza associata al prezzo al pubblico mostra come, mantenendo costante il prezzo di MD-Knee (caso base), solo a fronte di una sensibile riduzione del prezzo di SUPARTZ® (-59,5%) le due alternative terapeutiche sarebbero costo-neutrale, ovvero determinerebbero lo stesso costo medio per paziente trattato (Fig. 1).



**Fig. 1** - Analisi della soglia.

## Discussione

L'OA è una condizione clinica che caratterizza gran parte della popolazione, soprattutto anziana. Il costante e continuo invecchiamento della popolazione, in virtù di una crescita dell'aspettativa di vita, lascia facilmente ipotizzare che, nel prossimo futuro, sarà sempre maggiore il numero di soggetti affetti da questa patologia, di cui circa un quarto con osteoartrosi del ginocchio.

Come evidenziato da alcuni studi pubblicati in letteratura, l'adozione di una strategia non farmacologica non sempre si è rivelata una misura efficace nell'affrontare l'OA (16,17). Per questo motivo, l'identificazione di un'opzione farmacologica in grado di garantire un'adeguata risposta clinica e, al contempo, di ritardare o prevenire l'intervento chirurgico diventa



fondamentale nell'affrontare l'OA. Tra i trattamenti farmacologici, la somministrazione dell'acido ialuronico ha dimostrato un'efficacia superiore rispetto all'uso di anti-infiammatori non steroidei o di analgesici (20,21). Il successivo arrivo sul mercato di *Medical Device* iniettabili a base di collagene suino ha rappresentato un'opzione di equivalente efficacia nella gestione dell'OA del ginocchio, come anche indicato dallo studio di confronto diretto condotto in Italia da Martin et al. (22).

A parità di efficacia (22), un successivo driver di scelta terapeutica potrebbe essere rappresentato dal costo di trattamento, soprattutto se considerato all'interno di un più ampio discorso di sostenibilità della spesa sanitaria.

Alla luce di quanto riportato sopra, si è scelto, in questa sede, di condurre un'analisi di minimizzazione dei costi finalizzata a confrontare, lungo un orizzonte di sei mesi, il costo associato a MD-Knee, un *Medical Device* iniettabile a base di collagene suino, rispetto a SUPARTZ®, una soluzione a base di acido ialuronico. Dal momento che entrambi i farmaci non vengono rimborsati dal SSN, come prospettiva di analisi è stata adottata quella dell'ospedale, nell'ipotesi che la stessa struttura si faccia carico dell'acquisto dei farmaci. Il risultato dell'analisi di minimizzazione ha evidenziato per MD-Knee (€ 75,00) un minor costo medio di trattamento, pari a € 110,00, rispetto a SUPARTZ® (€ 185,00). Dal momento che sono stati considerati i relativi prezzi al pubblico, per tenere conto di eventuali scontistiche concesse alle strutture ospedaliere in caso di acquisto di grossi quantitativi di farmaco, è stata condotta un'analisi della soglia, per verificare a quale riduzione del prezzo di SUPARTZ®, mantenendo costante quello di MD-Knee, le due alternative risulterebbero costo-neutrali. Allo stato attuale, sarebbe necessaria una riduzione di quasi il 60% del prezzo di SUPARTZ®, affinché il costo medio di trattamento risultasse uguale per entrambe le alternative. Non è stato fatto in questa sede, ma sarebbe interessante condurre una breve indagine per verificare quale siano, in media, gli effettivi prezzi praticati alle strutture ospedaliere per l'acquisto dei due farmaci.

Il risultato a vantaggio di MD-Knee, espresso in termini di minor costo medio di trattamento, potrebbe essere esteso anche se l'analisi fosse stata condotta considerando la prospettiva del paziente e, quindi, ipotizzando che non fosse l'ospedale a farsi carico dell'acquisto del farmaco, ma il paziente stesso. In questo caso potremmo parlare di un minore impatto sul costo sociale dell'OA del ginocchio.

La presente analisi deve essere letta alla luce di alcune osservazioni, prima fra tutte quella di avere realizzato il confronto lungo un orizzonte temporale di soli sei mesi, rispetto, probabilmente, a un follow-up maggiore richiesto dalla gestione dell'OA del ginocchio. Il confronto economico riflette, di fatto, l'arco temporale di osservazione adottato dallo studio clinico di riferimento (22) e si è, quindi, ritenuto più corretto non estrapolare da un orizzonte temporale più ampio i risultati dello stesso. Una seconda osservazione riguarda il fatto che, nella valutazione economica tra gli acidi ialuronici disponibili, sia stato considerato il solo SUPARTZ®. Tale scelta è avvenuta per due motivazioni: la prima è che SUPARTZ® è ampiamente utilizzato nella pratica clinica e si è dimostrato efficace in precedenti studi e la seconda è che, in letteratura, non sono presenti confronti diretti di MD-Knee

rispetto ad altri tipi di acido ialuronico (p. es., reticolato, alto peso molecolare), non consentendo, quindi, di fatto, di trarre conclusioni definitive sull'efficacia del dispositivo medico MD-Knee rispetto a questi ultimi.

## Conclusioni

Sulla base dei risultati qui trovati, si ritiene che, per quanto riguarda la gestione dell'osteoartrosi del ginocchio, MD-Knee rappresenti, per l'ospedale (o per il paziente), un'opzione più efficiente rispetto a un acido ialuronico di medio peso molecolare come SUPARTZ®, in quanto, a parità di tossicità e di efficacia, determina un minore costo medio di trattamento lungo un orizzonte temporale di 6 mesi.

## Disclosures

Financial support: This research was made possible by an educational grant from Guna S.p.A.

Conflict of interest: None of the authors has financial interest related to this study to disclose.

## Bibliografia

1. Linda Fernandes, Kåre B Hagen, Johannes W J Bijlsma, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1125-35.
2. Kloppenburg M, Berenbaum F. Osteoarthritis year in review 2019: epidemiology and therapy. *Osteoarthritis Cartilage.* 2020;28(3):242-8.
3. Sebbag E, Felten R, Sagez F, Sibilia J, Devilliers H, Arnaud L. The world-wide burden of musculoskeletal diseases: a systematic analysis of the World Health Organization Burden of Diseases Database. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):844-8.
4. Kluzek S, Sanchez-Santos MT, Leyland KM, et al. Painful knee but not hand osteoarthritis is an independent predictor of mortality over 23 years follow-up of a population-based cohort of middle-aged women. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(10):1749-56.
5. Cleveland RJ, Alvarez C, Schwartz TA, et al. The impact of painful knee osteoarthritis on mortality: a community-based cohort study with over 24 years of follow-up. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(4):593-602.
6. Corsi M, Alvarez C, Callahan LF, et al. Contributions of symptomatic osteoarthritis and physical function to incident cardiovascular disease. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19(1):393.
7. Turkiewicz A, Kiadaliri AA, Englund M. Cause-specific mortality in osteoarthritis of peripheral joints. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(6):848-54.
8. Hawker GA, Croxford R, Bierman AS, et al. All-cause mortality and serious cardiovascular events in people with hip and knee osteoarthritis: a population based cohort study. *PLoS One.* 2014;9(3):e91286.
9. OARSI. Osteoarthritis: A Serious Disease, Submitted to the U.S. Food and Drug Administration. December 1, 2016. [https://www.oarsi.org/sites/default/files/library/2018/pdf/oarsi\\_white\\_paper\\_oa\\_serious\\_disease121416\\_1.pdf](https://www.oarsi.org/sites/default/files/library/2018/pdf/oarsi_white_paper_oa_serious_disease121416_1.pdf).
10. Conrozier T, Monfort J, Chevalier X, et al. EUROVISCO Recommendations for Optimizing the Clinical Results of Viscosupplementation. *Osteoarthritis Cartilage.* 2020;11(1):47-59. Epub 2018 Jun 21.





11. Raman R, Henrotin Y, Chevalier X, et al. Decision Algorithms for the Retreatment with Viscosupplementation in Patients Suffering from Knee Osteoarthritis: Recommendations from the EUROpean VIScosupplementation CONsensus Group (EUROVISCO). *Cartilage*. 2018;9(3):263-75.
12. Cooper C, Rannou F, Richette P, et al. Use of Intraarticular Hyaluronic Acid in the Management of Knee Osteoarthritis in Clinical Practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(9):1287-96.
13. Paoloni M, Bernetti A, Belelli A, et al. Appropriateness of clinical and organizational criteria for intra-articular injection therapies in osteoarthritis. A Delphi method consensus initiative among experts in Italy. *Ann Ist Super Sanita*. 2015;51(2):131-8.
14. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337-50.
15. Trojian TH, Concoff AL, Joy SM, Hatzenbuehler JR, Saulsberry WJ, Coleman CI. AMSSM scientific statement concerning viscosupplementation injections for knee osteoarthritis: importance for individual patient outcomes. *Br J Sports Med*. 2016;50(2):84-92.
16. Broadbent J, Maisey S, Holland R, et al. Recorded quality of primary care for osteoarthritis: an observational study. *Br J Gen Pract*. 2008;58:839-43.
17. Snijders GF, den Broeder AA, van Riel PLCM, et al. Evidence-based tailored conservative treatment of knee and hip osteoarthritis: between knowing and doing. *Scand J Rheumatol*. 2011;40:225-31.
18. Conaghan PG, Arden N, Avouac B, Migliore A, Rizzoli R. Safety of Paracetamol in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl. 1):7-14.
19. Ruiu DE. Medical Device iniettabili a base di collagene. Stato dell'arte e overview degli studi clinici. *Advanced Therapies*. Numero 1. 2012.
20. Maheu E, Bannuru RR, Herrero-Beaumont G, Allali F, Bard H, Migliore A. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(4):563-72.
21. Cooper C, Rannou F, Richette P, et al. Use of Intraarticular Hyaluronic Acid in the Management of Knee Osteoarthritis in Clinical Practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(9):1287-96.
22. Martin LSM, Massafra U, Bizzi E, Migliore A. 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"). *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:94.
23. Di Cesare ML, Micheli L, Zanardelli M, Ghelardini C. Low dose native type II collagen prevents pain in a rat osteoarthritis model. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:228.
24. Naraoka T, Ishibashi Y, Tsuda E, Yamamoto Y, Kusumi T, Toh S. Periodic knee injections of collagen tripeptide delay cartilage degeneration in rabbit experimental osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R32.
25. Xiao D, Hu J, Chen K, Man C, Zhu S. Protection of articular cartilage by intra-articular injection of NEL-like molecule 1 in temporomandibular joint osteoarthritis. *J Craniofac Surg*. 2012;23(1):e55-8.
26. 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.
27. Pham T, van der Heijde D, Altman RD, et al. OMERACT-OARSI initiative: osteoarthritis research society international set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthr Cartil*. 2004;12(5):389-99.
28. Gruppo di lavoro AIES (coordinato da G. Fattore). Proposta di Linee Guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *PharmacoEconomics-Italian Research Articles*. 2009;11:83-93.



L. Milani

## RIASSUNTO

Con il progredire dell'età, per sedentarietà, attività fisica intensa o sportiva inadeguata, alterazioni posturali, squilibri alimentari, alterazioni dell'Asse PNEI, il tessuto connettivo e il collagene in particolare (vera e propria proteina-tessuto) si degradano progressivamente e risultano inadeguati ad assolvere le specifiche funzioni.

– Poter disporre nella prassi di *Medical Device* (MD) specifici (distrettuali e tissutali) iniettabili che rimpiazzino il *down* collagenico sempre presente nelle malattie infiammatorie e/o degenerative dell'Apparato locomotore e di altre strutture anatomiche di origine mesodermica, di facile applicazione, naturali, privi di effetti collaterali negativi, associabili a terapie omotossicologiche, PRM (Medicina Fisiologica di Regolazione) o allopatiche in corso o previste e/o ad eventuali terapie fisiche, consente un innovativo e raffinato strumento di prevenzione e di terapia del processo di invecchiamento delle strutture intra-articolari, periarticolari e dei tessuti mesodermici di sostegno.

La non invasività delle infiltrazioni con i Guna MD, primi del genere che abbiano evidenziato risultati terapeutici di qualità in 7 studi clinici controllati (Dossier di Registrazione c/o l'Istituto Superiore di Sanità), unitamente ad altre caratteristiche quali efficacia, tollerabilità, assenza di reazioni allergiche ed origine naturale, fa di questi uno strumento prezioso nella pratica clinica specialistica e non nel miglioramento della qualità di vita di pazienti che potrebbero – altrimenti – peggiorare o ulteriormente cronizzare.

## PAROLE CHIAVE

**COLLAGENE, SOSTANZA ANCILLARE, MEDICAL DEVICE, GUNA MEDICAL DEVICE, DOLORE, PATOLOGIE OSTEO-ARTRO-MIOFASCIALI**

**SUMMARY:** Connective tissue and collagen in particular – a real protein-tissue – progressively degrade and reveal to be inadequate to perform the functions they are to accomplish in each organism. This is due to ageing, sedentarity, intense physical activity or inadequate sports activity, postural alteration, alimentary disequilibrium, and PNEI-axis alteration.

## UN NUOVO E RAFFINATO TRATTAMENTO INIETTIVO DELLE PATOLOGIE ALGICHE DELL'APPARATO LOCOMOTORE

### – LE PROPRIETÀ *BIO-SCAFFOLD* DEL COLLAGENE E SUO UTILIZZO CLINICO

*A NEW AND REFINED INJECTABLE TREATMENT OF THE ALGIC PATHOLOGIES OF THE LOCOMOTOR APPARATUS*

*– BIO-SCAFFOLD PROPERTIES OF COLLAGEN AND ITS CLINICAL USE*

#### IL COLLAGENE – COME È FATTO, COSA FA

Il collagene è la proteina (proteina strutturale – tessuto; peso molecolare 300 kDa) più abbondante negli organismi dei

Mammiferi, rappresentando ca. il 5-6% del peso corporeo di un uomo adulto (Van der Rest *et Al.*, 1991); un terzo (Trentham *et Al.*, 1977) o un quarto (Lynsenmeyer, 1991) di tutta la massa proteica degli animali superiori è collagene, dalle ossa ai tendini, dalle cap-

– Specific injectable *Medical Devices* (MD) (both distrettual and tissular) represent a new and refined tool in prevention and therapy to treat the ageing of articular structures, as well as periarticular ones and those concerning mesodermic supporting tissues. These MDs replace the lack of collagen, which is always recurrent in the inflammatory and/or degenerative diseases of the locomotor Apparatus and other anatomical structures of mesodermic origin; they are natural, free from negative side effects (excellent safety); they can be associated with homotoxicological therapies as well as allopathic ones that are being applied or that will be scheduled; moreover, they can be associated with physical therapies.

Non-invasiveness of injections using Guna MDs

– which are the first to highlight quality therapeutic results in 7 controlled clinical trials [Registration *Dossier* c/o Istituto Superiore di Sanità (Italian Superior Health Institute)] – together with other characteristics such as effectiveness, tolerability, absence of allergic reactions and their natural origin make them a valuable tool in standard procedures (both in treatments by specialists or general practitioners) and in processes aimed at improving the patients' quality of life, which could otherwise worsen or become further chronic.

**KEY WORDS:** COLLAGEN, ANCILLARY SUBSTANCE, MEDICAL DEVICE, GUNA MEDICAL DEVICE, PAIN, OSTEO-ARTHRO-MYO-FASCIAL PATHOLOGIES

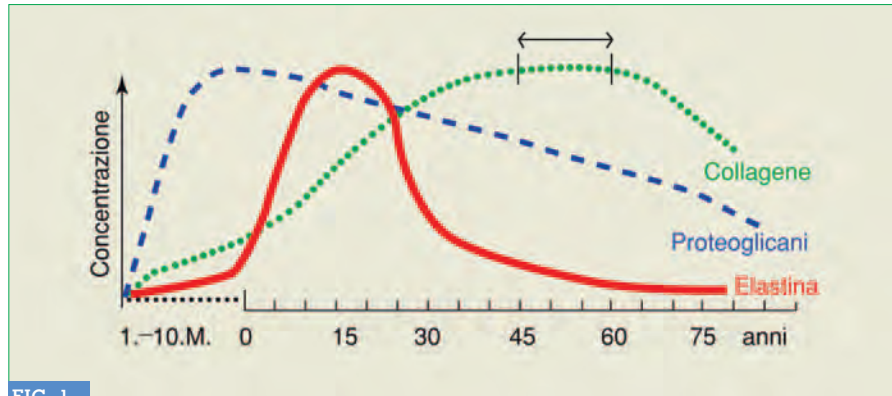


FIG. 1

Curva della vita delle macromolecole più importanti della matrice extracellulare (in Heine, 2009).

sule articolari ai muscoli, dai legamenti alle fasce, dai denti alle sierose, dalla cute alla matrice extracellulare (ECM).

– Si ipotizza che il gene ancestrale deputato alla sintesi di collagene sia evoluto nella forma attuale per successive mutazioni a partire da un'unica unità di sole 54 coppie di basi.

Attualmente il gene per il collagene  $\alpha 2$  è di ca. 38.000 coppie di basi.

– La differenza generale tra **proteine funzionali**, che intervengono nei processi biochimici, enzimatici, immunitari, recettoriali di membrana e/o transmembrana e **proteine strutturali**, che contribuiscono all'*impalcatura* degli organismi superiori (tessuto connettivo *sensu lato*, e – più specificatamente – tessuto fibroso), non è definita e cruciale nel collagene.

Il collagene VI, ad es., gioca un ruolo essenziale anche nei processi di adesione, replicazione e sopravvivenza cellulare attraverso le interazioni (*cross-talk*) con le *integrine* e/o altri recettori transmembrana (Pfaff et Al., 1993; Jan et Al., 2004), evidenziando entrambe le funzioni: l'assenza genetica del collagene VI provoca gravi alterazioni morfo-funzionali delle fibre muscolari ed apoptosi, agendo direttamente sul mitocondrio (Rizzuto, 2003) per assenza di regolazione del poro di transizione (di permeabilità) (ultimo *Aut. cit.*).

– La **“salute” del collagene** è – in ultima analisi – la **salute dell'individuo**: nell'uomo, il picco di biosintesi collagenica avviene dal 45° al 60° anno di età (in Heine, 2009): da questo momento si as-

siste a rapidissima caduta, unitamente a quella di elastina e di proteoglicani (in Milani, 2004 a) (FIG. 1).

La ECM non sufficientemente o rapidamente rinnovabile porta a difficoltà interpretative e/o operative della “sezione di transito” (Pischinger, 1983) con accumulo di tossine, che dovrebbero essere veicolate dalle cellule ai microvasi linfatici e conseguenti ripercussioni sulla ossigenazione, nutrizione ed idratazione dei tessuti: fragilità e sclerosi sono i *prodromi silenziosi* della degenerazione e della possibile dedifferenziazione tissutale (evoluzione della patologia *sensu* Reckeweg).

L'unità-base del collagene è il **tropo-collagene** (FIG. 2), glicoproteina formata dall'intreccio di tre catene polipeptidiche sinistrorse portatrici di molecole di *glucosio* e *galattosio*, fissate **solo** sulla molecola dell'aminoacido Idrossilina (Hyl), uno degli unici quattro aminoacidi costituenti il tropo-collagene con Glicina (Gly), Prolina (Pro) e 4-Idrossiprolina (Hyp).

Il tropo-collagene presenta alcune interessanti “anomalie” strutturali rispetto ad altre proteine.

– Nella molecola:

- 1) ogni tripletta di aminoacidi inizia sempre con Glicina (**Gly-A-B**);
- 2) la sequenza di aminoacidi è spesso rappresentata dalla tripletta Gly-Pro-Hyp;
- 3) tali triplette non si riscontrano abitualmente in altre proteine e sono da considerarsi uniche e speciali;

4) la Pro determina la “piegatura”, il “cambio di direzione” lungo l'asse della catena proteica; per questo, è praticamente assente nelle proteine globulari;

5) molti residui di Hyp possiedono 2 residui zuccherini.

Il collagene è – dunque – una glicoproteina (*tanta* proteina-*poca* zucchero) e non un proteoglicano (PG) (*tanto* zucchero-*poca* proteina); lo sbilanciamento del rapporto zuccheri/proteina del collagene equilibra quello dei PGs.

6) periodicità assile (testo, *vedi dopo*; FIG. 6), vera e propria “metameria” visibile solo al microscopio elettronico.

Proprio queste “anomalie” sono i garanti della perfetta *tenuta* e funzione della molecola: quando le tre catene polipeptidiche sono intrecciate in tripla elica stretta, stabilizzate tra aminoacidi idrossilati (legami crociati) da legami deboli  $H^+$ , conferiscono al collagene 2 caratteristiche sostanziali e peculiari: la **robustezza** strutturale e la **rigidità** organolettica. La configurazione spaziale del tropo-collagene è quella di una treccia cilindrica formata da tre *cordoni* avvolti ad elica. Ciò conferisce grandissima **resistenza** e **flessibilità** alla molecola: per spezzare una fibra collagene di 1 mm  $\varnothing$  è necessario applicare all'estremità un peso di 11 kg.

– Si ricordi che il legame  $H^+$  (ponte Idrogeno) è di tipo debole, non covalente: è il numero che fa la forza, come nella *fibroina*, la proteina strutturale della seta.

La idrossilazione della Pro ad Hyp e la idrossilazione della Lys ad Hyl avvengono grazie al cofattore ac. ascorbico (vit. C) ed al co-substrato ac.  $\alpha$ -chetoglucarico, uno degli acidi tricarbossilici del Ciclo di Krebs.

La carenza di uno di questi *booster* metabolici si riflette sulle gravi alterazioni del connettivo che si palesano clinicamente, rispettivamente come scorbuto e cachessia neoplastica.

La mancata idrossilazione a Hyp e a Hyl porta alla formazione di collagene non strutturalmente adeguato alla funzioni. Secondo il tipo di collagene co-

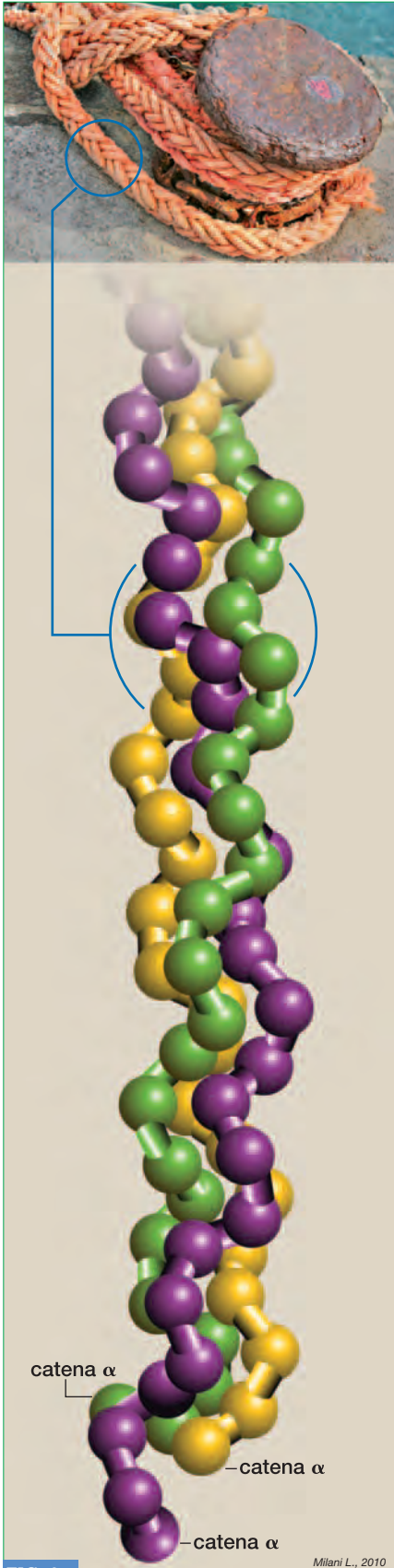


FIG. 2 Milani L., 2010

La tripla elica (tre catene  $\alpha$ ) del tropo-collagene, unità base del collagene maturo.  
 - La molecola è stabilizzata dalla presenza, nelle catene  $\alpha$ , di aminoacidi idrossilati i cui reciproci legami H<sup>+</sup> le conferiscono **robustezza** e **rigidità**.

ALCUNE DELLE PIÙ IMPORTANTI E PIÙ FREQUENTI COLLAGENOPATIE ACQUISITE
- POLIARTRITE CRONICA PRIMARIA (ARTRITE REUMATOIDE)
- SINDROME DI STILL
- SINDROME DI FELTY
- SPONDILITE ANCHILOPOIETICA (MORBO DI STRÜMPPEL-BECHTEREW-MARIE)
- SINDROME DI REITER
- SCLERODERMIA
- LES
- DERMATOMIOSITE
- POLIMIOSITE
- PANARTERITE DI KUSSMAUL
- ARTERITE TEMPORALE DI HORTON
- PORPORA DI MOSKOWITZ
- SINDROME DI GOODPASTURE
- SINDROME DI MOYA-MOYA
- SINDROME DI TAKAYASU
- SINDROME DI SHARP (mista del connettivo)

Milani L., 2010

TAB. 1

involto si determinano i gravi quadri genetici di *Osteogenesis imperfecta*, miopia di Bethlem, distrofia muscolare scleroatonica di Ulrich, miopatie mitocondriali, solo per citare qualche esempio di come la "vecchia" teoria di Garrod (1902) "un gene – un enzima" sia drammaticamente vera ed attuale.  
 ► Si ritiene che anche le collagenopatie acquisite trovino nella imperfetta sintesi ed utilizzo del collagene la propria patogenesi (TAB. 1).

- Per inciso, si ricorda che solo la Lys, precursore della 5-Hyl del tropo-collagene, è **aminoacido essenziale**, che deve necessariamente essere assunto attraverso l'alimentazione e/o la supplementazione.  
 - La biosintesi di collagene è operata da differenti linee cellulari (fibroblasti nel connettivo fibrillare lasso e fibroso, osteoblasti nell'osso, condroblasti nella cartilagine, etc.).  
 Dopo il concatenamento degli ami-

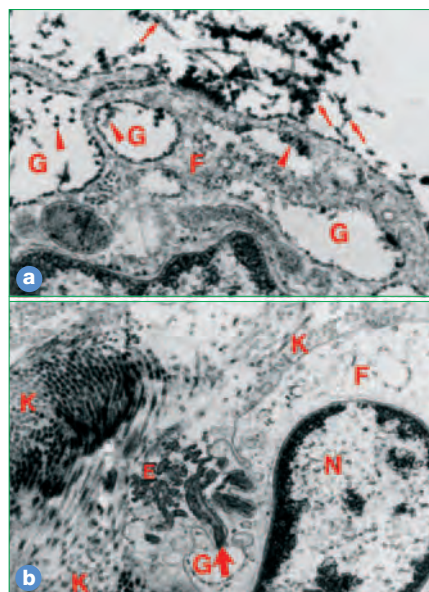


FIG. 3

Sintesi ed intreccio extracellulare (cross link) di collagene ed elastina;  
**F = Fibroblasto; G = Golgi** (vescicole di);  
**K = Collagene; E = Elastina; N = Nucleo cellulare.**  
**a** Dopo la liberazione ed il taglio dei telopeptidi, si formano molecole di tropo-collagene (→) che si aggregano alle fibrille di collagene (2.400X);  
**b** Liberazione di precursori dell'elastina (tropo-elastina) da una vescicola di Golgi e neosintesi di elastina (→) (2.400X).



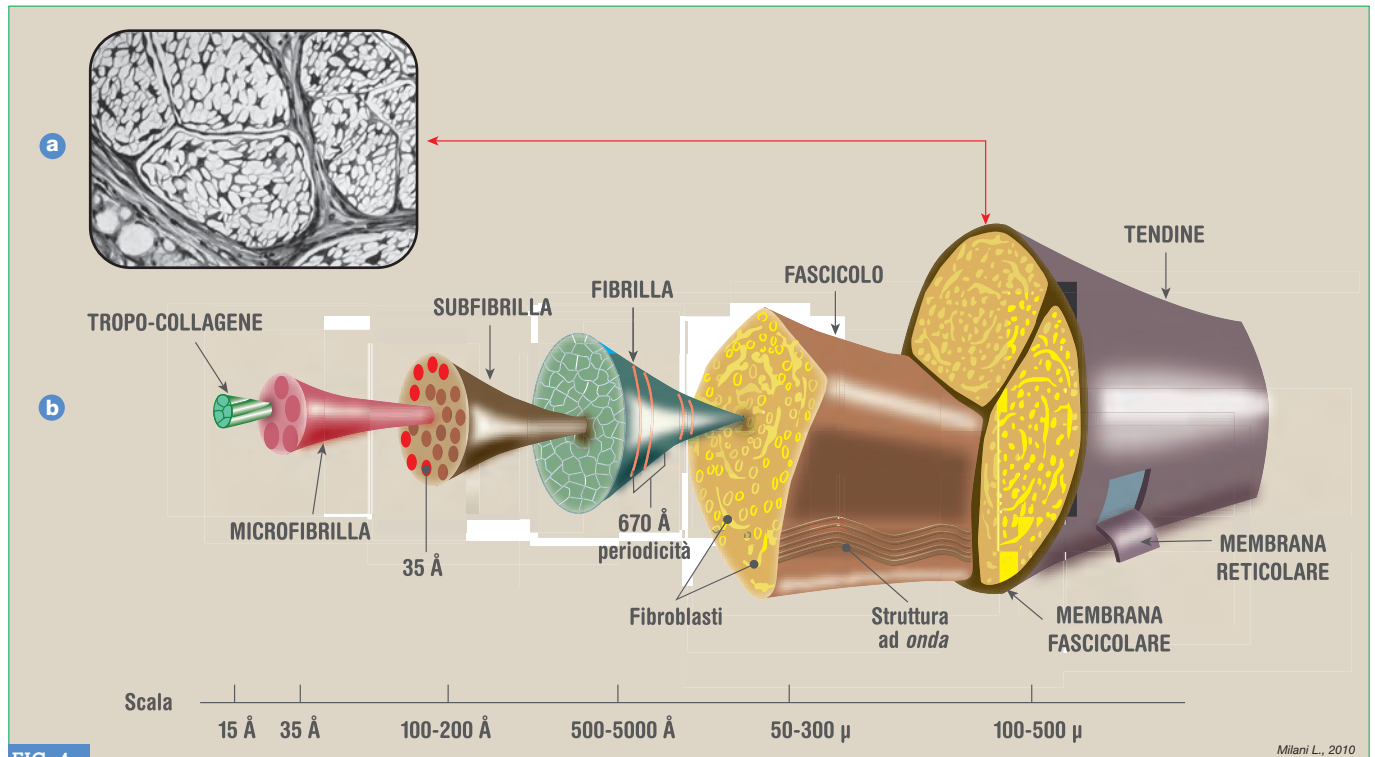


FIG. 4

Milani L., 2010

- a** Tendine in sezione trasversa [ingrandimento 350X (Chèvremont)]. Le fibre collagene sono raggruppate in fasci sepimentati di vario ordine.  
**b** Struttura gerarchica del tendine sec. Kastelic et Al., 1978 (ricomposta; modificata dall'autore secondo update bibliografico).

noacidi e la formazione intracellulare di **procollagene globulare**, questo viene secreto all'esterno attraverso le vescicole di trasporto dell'Apparato di Golgi (Olsen, 1983) (FIG. 3); qui, grazie all'amputazione dei 2 telomeri (uno N-terminale, l'altro C-terminale), il procollagene si trasforma in **procollagene**; non appena il procollagene si è formato, questo opera un *feed-back* negativo sulla cellula collageno-genetica, inibendo l'ulteriore sintesi.

– Le microfibrille di procollagene sono - quindi - **polimerizzate al di fuori** della cellula collageno-genetica.

Le singole porzioni di procollagene vengono affastellate le une alle altre, grazie alla Lisil-ossidasi, linearmente ed in filiere parallele per costituire – in progressione – una microfibrilla, una subfibrilla ed una **fibrilla collagene** (FIG. 4). Più fibrille collagene giustapposte costituiscono una **fibra collagene**.

– Si ritiene che il processo avvenga, almeno in parte, anche per *via autocatalitica* (Prockop, 2004; Cisneros et Al., 2006).

La biologia – in certi rari momenti – *bypassa* il rigido determinismo genetico ed il più elastico possibilismo epigenetico, presentando grande adattabilità per autocatalisi (Lima de Faria, 2003), il che indebolisce non poco la pura teoria evuzionistica Darwiniana e Neo-Darwiniana (*in* Milani, 2009).

– Le fibrille presentano una periodicità: evidenziano lungo il proprio decorso piccole unità strutturali che si ripetono ogni 670 Amstrong [FIG. 5 (1, 2), 6].

La ragione, a lungo cercata, di tale periodicità (vero e proprio modulo strutturale) è semplice: poiché sia le fibrille, sia le fibre collagene sono molto più lunghe del  $\varnothing$  max delle cellule che le sintetizzano, le molecole fondamentali del collagene devono essere tanto piccole da poter essere secrete e – successivamente – polimerizzate.

Ora, se una fibra di tropo-collagene è lunga 2.800 Amstrong, come giustificare una periodicità assile di 670 Amstrong? Questo è possibile **solo se** le fibrille sottostanti a quelle considerate sono *sfasate* di  $\frac{1}{4}$  rispetto a quelle soprastanti (modello di Hodge and Petruska, 1964)

e **se** esse non si mettono in rapporto per le estremità, bensì si dispongono in modo che vi sia  $\frac{1}{2}$  periodo interposto tra le proprie estremità (1 segmento scuro + 1 segmento chiaro = 1 periodo).

Ciascuna molecola di tropo-collagene si estende in 5 segmenti chiari intervallati da 4 scuri. Molto recentemente, grazie all'uso della *Conventional Amplitude Modulation (AC Imaging)*, sono stati proposti modelli strutturali diversi da quello comunemente riconosciuto dalla comunità scientifica (Bozel et Al., 2007), anche se non è stato ancora definito un nuovo modello molecolare convincente (Jiang et Al., 2009).

► Tale disposizione delle fibrille nella formazione delle fibre collagene, garantisce alla struttura una grande robustezza in termini di

- RESISTENZA
  - INESTENSIBILITÀ
  - INCOMPRESSIBILITÀ
- ma anche di
- PLASTICITÀ
  - FLESSIBILITÀ
  - RESISTENZA AL CARICO
  - RESISTENZA ALLA TORSIONE.



Queste caratteristiche fanno del collagene una "struttura" estremamente versatile che la Natura ha selezionato in centinaia di milioni di anni e confermato come il miglior mezzo per adempiere le proprie, tante funzioni.

Oltre a queste caratteristiche, il collagene è struttura *condicio sine qua non* l'attivazione dei processi riparativi di tutti i tessuti corporei.

– Prima di concludere questa parte, segnalano una caratteristica ulteriore, poco conosciuta, straordinaria del collagene: la sua **piezoelettricità**, carica elettrica generata dalla pressione, trazione, torsione (Athenstedt, 1974).

Grazie alla struttura elicoidale, il collagene, vero e proprio *dipolo elettrico*, può **oscillare**, guidando la crescita e l'orientamento delle neofibrille.

Da questo punto di vista, si attribuisce una particolare attività elettromagnetica alle vaste trabecolature connettivali che si trovano tra le grandi catene muscolari ed i loro tendini di origine e di innesto.

Heine (2009), riprendendo i lavori di Bergsmann *and* Bergsmann (1997), ipotizza che le grandi trabecole connettivali abbiano evidente corrispondenza con il decorso di alcuni Meridiani cinesi.

– In ogni caso, queste si reperiscono più frequentemente tra gruppi muscolari antagonisti (Milani, 2004 *b*), il che prospetta la possibilità concreta e logica di intervenire terapeuticamente con **iniezioni di collagene** anche in questi/e punti/zonidi/aree per patologie osteoartro-mio-fasciali distrettuali.

## I SISTEMI DI STABILIZZAZIONE ARTICOLARE

### – IL REGNO DEL COLLAGENE

La contenzione – stabilizzazione di ogni articolazione deve asservire a 2 principi apparentemente opposti: la **fis-sazione** e la **mobilità** articolare.

– Vedremo in seguito come le alterazioni anatomiche che provocano variazioni di una o entrambe queste funzioni, determinano disfunzioni e patologie dell'Apparato muscolo scheletrico, con conseguente deficit motorio.

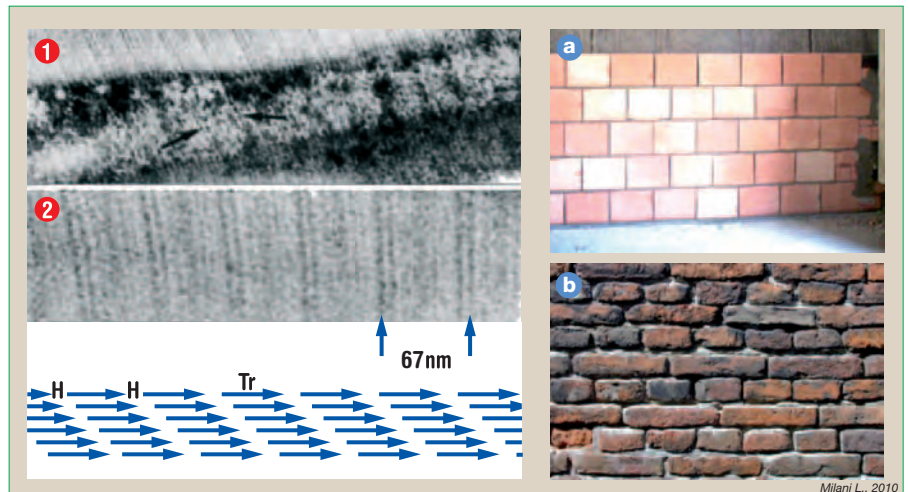


FIG. 5

**1: Zuccheri legati al collagene** (colorazione rosso rutenio). **Correlazione dello zucchero** (precipitazioni nere) **alla periodicità delle fibrille collagene** (ME 112.000X);

**2: Sezione di fibrilla collagene** (ME 240.000X). **Un ciclo di 67 nm (670 Å) si forma sulla base di molecole di collagene ogni volta slittate di ¼ della propria lunghezza.**

**a** Questo posizionamento di mattoni risponde bene alle sollecitazioni pressorie dall'alto, meno a quelle tangenziali.

**b** Questo posizionamento di mattoni risponde bene sia alla pressione dall'alto, sia alle forze tangenziali: in questa disposizione si rileva *sfasamento* di molti mattoni rispetto a quelli soprastanti di ca. ¼ della lunghezza del singolo elemento (autore, 2010).

I sistemi di stabilizzazione sono rappresentati da strutture che, in vario grado, cooperano all'ottimale articolare.

ne-trazione, si determina facilmente la loro ragione di vincolo dell'arresto o blocco del movimento.

## 1 – COMPARTO EXTRA-ARTICOLARE

(FIG. 7)

### – LEGAMENTI

Dispositivi intra- (solo grosse articolazioni) ed extra-articolari costituiti da una sistemazione parallela di fasci collagene. Esaminando in quali condizioni i legamenti vengono messi in tensio-

### – CAPSULA ARTICOLARE

Dispositivo di copertura-protezione e rinforzo dell'articolazione, si fissa in prossimità della stessa sui due elementi ossei contigui. Nelle articolazioni più piccole, la linea di intersezione è localizzata lungo il bordo della cartilagine articolare. La capsula articolare è formata da fasci intrecciati fitti e ravvicinati di collagene, zone di connettivo fi-

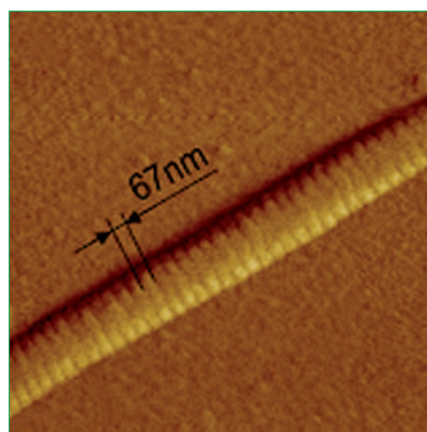


FIG. 6

**Ultrastruttura del collagene. Fibrilla di collagene nativo tipo I** (immagini AFM).

– Le misurazioni ultrastrutturali più recenti evidenziano un periodo di 67 nm (670Å) e non di 64 nm, come in precedenza riportato da A.A. e, frequentemente, ancora in letteratura scientifica e nei *textbook* medici.

– Il collagene evidenzia chiara e definita struttura "metamerica", con un modulo-base semplice o elementare ripetuto.



brillare meno denso e lobuli adiposi.

– I fascetti collagene che formano la capsula non sono mai diretti secondo la distanza minima tra i due capi articolari, ma si dispongono obliquamente secondo traiettorie intrecciate, formando – così – un *manicotto* molto resistente e relativamente rigido.

#### – TENDINI

I lunghi tendini che passano da un setto all'altro dell'Apparato locomotore sono dotati di dispositivi di contenzione che li mantengono a contatto con i piani ossei nel passaggio dei giunti di movimento. I tendini sono rinforzati e protetti da guaine mucose, a volte per tutto il tratto di scorrimento.

Tra tendine e guaina è presente un liquido lubrificante, simile a quello sinoviale, che facilita lo scorrimento tendineo.

#### – MUSCOLI

Anche il muscolo coopera alla “tenu-

ta articolare” con le/i proprie/i fascia superficiale di rivestimento (aponevrosi di rivestimento), fascia profonda, piano connettivale di separazione che talora riveste il carattere di lamina individualizzata, e setti intermuscolari. Se il ruolo di *contenzione* del/i muscolo/i è/sono carente/i, la capsula ed i legamenti sguarniti assicurano esclusivamente la propria funzione: la loro solidità si pone al di sotto della soglia di sforzo, esponendo l'articolazione a rischi non sostenibili.

– Molti casi di lieve-media gravità di displasia dell'anca possono venir ben controllati ipertrofizzando la muscolatura distrettuale con esercizi fisici *ad hoc* ed integrazione alimentare finalizzata con *Son Formula (osservazioni personali)*.

Anche dopo molti anni il quadro Rx presenta solo minime alterazioni endoarticolari, ben compatibili con una normale motricità e qualità di vita.

## 2 – COMPARTO INTRA-ARTICOLARE

### – LEGAMENTI

Intra-articolari delle grandi articolazioni (FIG. 8).

### – CARTILAGINE ARTICOLARE

Si devono al grande anatomico italiano R. Amprino (Istituto Anatomico dell'Università di Torino) i primi studi sul *significato meccanico* delle fibrille collagene della cartilagine ialina dell'uomo (Amprino, 1938).

Le fibrille collagene sono disposte in fasci verticali nelle liste della sostanza fondamentale dello strato profondo; costituiscono fasci tangenziali nello strato superficiale.

Nell'insieme le arcate fibrillari formano una struttura ad *arco romanico* (FIG. 9), soluzione architettonica ottimale per ben sopportare la pressione dall'alto e le forze tangenziali esercitate durante il movimento articolare.

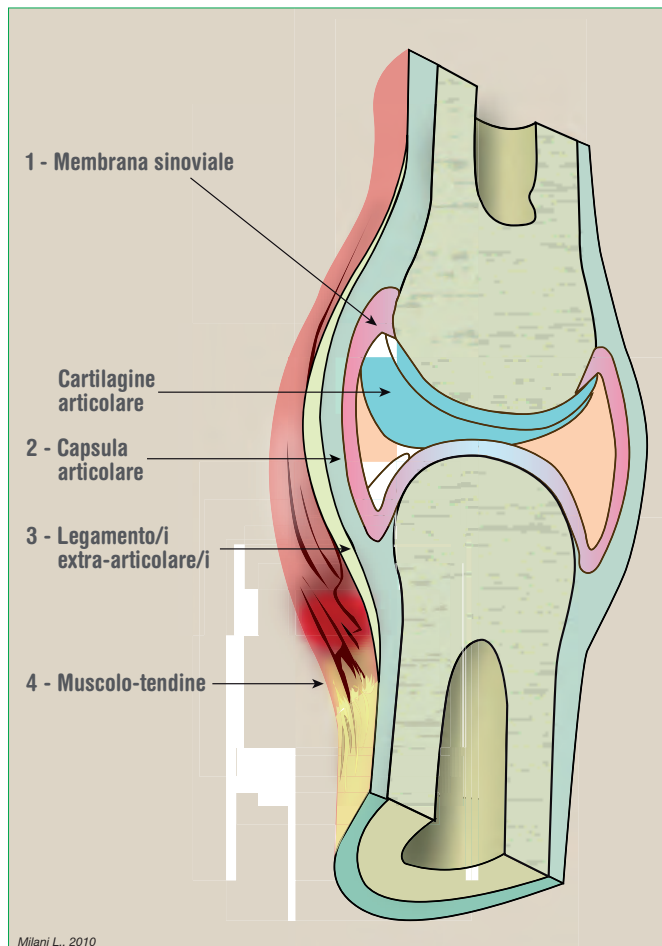
**Tutte le strutture extra- ed intra-articolari sono costituite fondamentalmente da collagene.**

– Le alterazioni genetico-metaboliche (rare), meccaniche (microtraumi ripetuti, traumatismi), alterazioni di postura, età (*crono-ageing*), collagenopatie acquisite, patologie infiammatorie croniche e neoplasie **compromettono l'integrità delle fibre collagene** e – conseguentemente – dei comparti di sostegno e funzione meccanica dell'intero organismo. Gli studi di Ozaki *et Al.* (1988) e di Riley *et Al.* (1994) dimostrano – in reperti autoptici – come le alterazioni nella composizione del collagene siano imponenti nella tendinite della cuffia dei rotatori e che l'organismo avvii neosintesi collagenica nel tentativo di rimodellamento dei micro-danneggiamenti e di riparazione dei tendini interessati, anche in individui anziani.

Le fotografie al microscopio elettronico in Provenzano *et Al.* (2001) sulla ultrastruttura del processo di riparazione delle lesioni del legamento collaterale mediale del ginocchio, sono molto esaustive in tal senso (FIG. 10).

FIG. 7

**Apparato di contenzione extra-articolare.**  
– Quattro strutture di rinforzo (1, 2, 3, 4) sovrapposte cooperano alla buona tenuta articolare, garantendo articularità coassiale o secondo piani di escursione fisiologica.



Milani L., 2010



– Gronemann *et Al.* (2004) dimostrano che i pazienti fibromialgici presentano anche nei punti non *tender* (non *trigger*) livelli più bassi di Hyp rispetto ai controlli sani ed – in generale – una più bassa concentrazione totale degli aminoacidi del collagene e solo di questi.

La quantità di proteine totali e di miostatina rientrano nei limiti di norma.

La microscopia elettronica evidenzia fibre muscolari atrofiche **solo** nei casi fibromialgici.

Gli *Aut. cit.* concludono che i pazienti fibromialgici dispongano di collagene significativamente ridotto nei muscoli e che questo potrebbe abbassare la soglia per i microtraumi muscolari (FIG. 11).

I risultati di questi studi confermano quelli di Yunus *et Al.* (1986), di Savolainen *et Al.* (1987) e di Mackey *et Al.* (2002).

– Xu *and* Shen (2007) dimostrano come la somministrazione *per os* di collagene riduca la degenerazione della cartilagine articolare ed i livelli di MMP-13, MMP-9 e catepsina K intracartilaginei.

Lo studio di Handson *and* Teller (2010) conferma quelli di Garcia *et Al.* (1999) e di Xu *and* Shen (2007).

– Gli effetti della somministrazione di collagene (diversa derivazione) in prevenzione e terapia, sono evidenziati in TAB. 2 (autore, 2010).

La pubblicazione di Trentham *et Al.* (1993) riporta i buoni risultati della somministrazione di collagene sui segni e sintomi dell'artrite reumatoide attiva in uno studio randomizzato, doppio cieco *vs* placebo su un numero elevato di casi (4 remissioni complete della malattia), così come quella più recente di Bagchi (2002) nelle patologie artritiche non reumatoidi.

L'uso dei nanocomposti di idrossiapatite-collagene (impianto) ha prodotto risultati interessanti nelle patologie gravemente deformanti il rachide cervicale (Itoh *et Al.*, 2004); la metodica è – tuttavia – molto indaginosa e prevede interventi di fissaggio e rimozione (scarsa praticità).

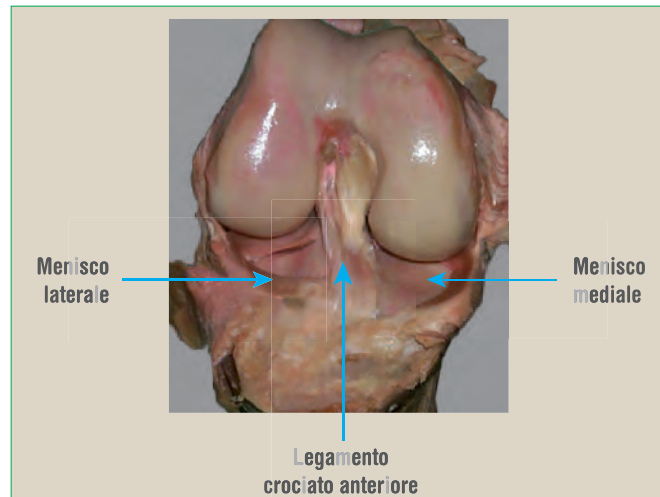


FIG. 8

**Articolazione del ginocchio.**

– Strutture intra-articolari; il legamento crociato posteriore non è visibile, la sinovia è stata rimossa.

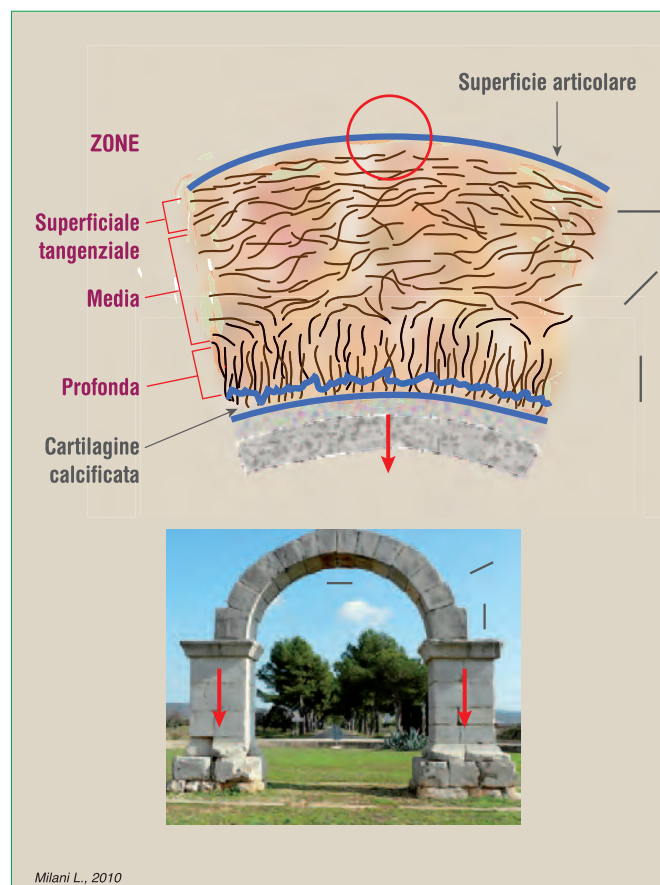


FIG. 9

**a** Schematizzazione delle 3 diverse direzioni (superficiale, media, profonda) delle fibre collagene nel contesto della cartilagine articolare.

**b** Equivalenze strutturali tra le direzioni delle fibre collagene della cartilagine articolare ed il posizionamento dei blocchi di pietra per l'edificazione di un arco romano (autore, 2010).

– La *pietra di volta* dell'arco trova il proprio corrispettivo biologico nella minor lunghezza e maggior addensamento delle fibre collagene nella zona di massima curvatura della cartilagine (cerchio rosso).



## I GUNA MEDICAL DEVICE NEL TRATTAMENTO INIETTIVO DELLE PATOLOGIE ALGICHE-DISFUNZIONALI OSTEO-ARTRO-MIO FASCIALI

Un nuovo approccio sostanziale e raffinato alle patologie algiche-disfunzionali dell'Apparato di sostegno ed alle funzioni motorie correlate è offerto dall'utilizzo, nella pratica ambulatoriale e nelle strutture specialistiche, dei **Guna Medical Device**.

I 13 **Guna Medical Device (MD)** – presentati ed illustrati per la prima volta in questa sede – **contengono collagene e sostanze ancillari di origine naturale** (TAB. 3).

Queste consentono un più efficace e specifico posizionamento *in loco* del collagene con la funzione di veicolazione e di stabilizzazione.

► Di questi 13, **8** sono specifici distrettuali per i singoli comparti anatomici scheletrici e loro patologie [MD-NECK (Cervicale); MD-THORACIC (Toracico); MD-LUMBAR (Lombare); MD-SHOULDER (Spalla); MD-HIP (Anca); MD-

KNEE (Ginocchio); MD-SMALL JOINTS (Piccole articolazioni); MD-POLY (Pluri-articolarietà)]; **1** specifico distrettuale per l'elemento nervino ischiatico (sciatico) [MD-ISCHIAL], ed altri **4** specifici tissutali per le patologie dei tessuti somatici di derivazione prevalentemente mesodermica [MD-MUSCLE (Muscolo); MD-NEURAL (Nervo); MD-MATRIX (Matrice Extra Cellulare); MD-TISSUE (Tessuti molli)] (TAB. 3; FIG. 12).

Tutti i 13 Guna MD contengono, oltre all'eccezionale veicolante (*ancillare*), collagene di origine suina.

– I tessuti di suino hanno mediamente un contenuto di collagene **molto elevato** (Glicina = 22,8%; Prolina = 13,8%; Idrossi-Prolina = 13%).

Il contenuto medio degli altri aminoacidi è solo del 3% (*max* Ac. glutammico = 9,5%; *min* Tirosina = 0,4%): il **50%** è - quindi - costituito da collagene.

Grazie al particolare processo di filtrazione tangenziale, sterilizzazione e controllo del peso molecolare, si ottiene un prodotto puro (senza contaminanti) e con caratteristiche chimico-fi-

siche standardizzate per la buona sicurezza clinica.

Lo scopo dell'introduzione *in loco* di questo biomateriale "dove serve" è **strutturale**: rimpiazzare, rinforzare, strutturare e proteggere (barriera di adesione) cartilagini, tendini, legamenti, capsule articolari, etc. migliorando l'assetto delle fibre collagene e – conseguentemente – di tutte le strutture anatomiche in cui esso è presente e fornire un supporto di tipo meccanico al distretto interessato.

– Una delle cause più importanti di dolore distrettuale articolare è la **lassità delle strutture intra- ed extra-articolari di stabilizzazione**; i sistemi di contenimento lassi determinano ipermobilità articolare, soprattutto in direzioni ed angolature non fisiologiche che, da un lato, usurano precocemente ed ulteriormente i sistemi di contenimento stessi, e, dall'altro, operano verso una progressiva degenerazione cartilaginea.

**Il supporto meccanico** fornito dal collagene rappresenta un'efficace impalcatura naturale di sostegno (*bio-scaffold*).

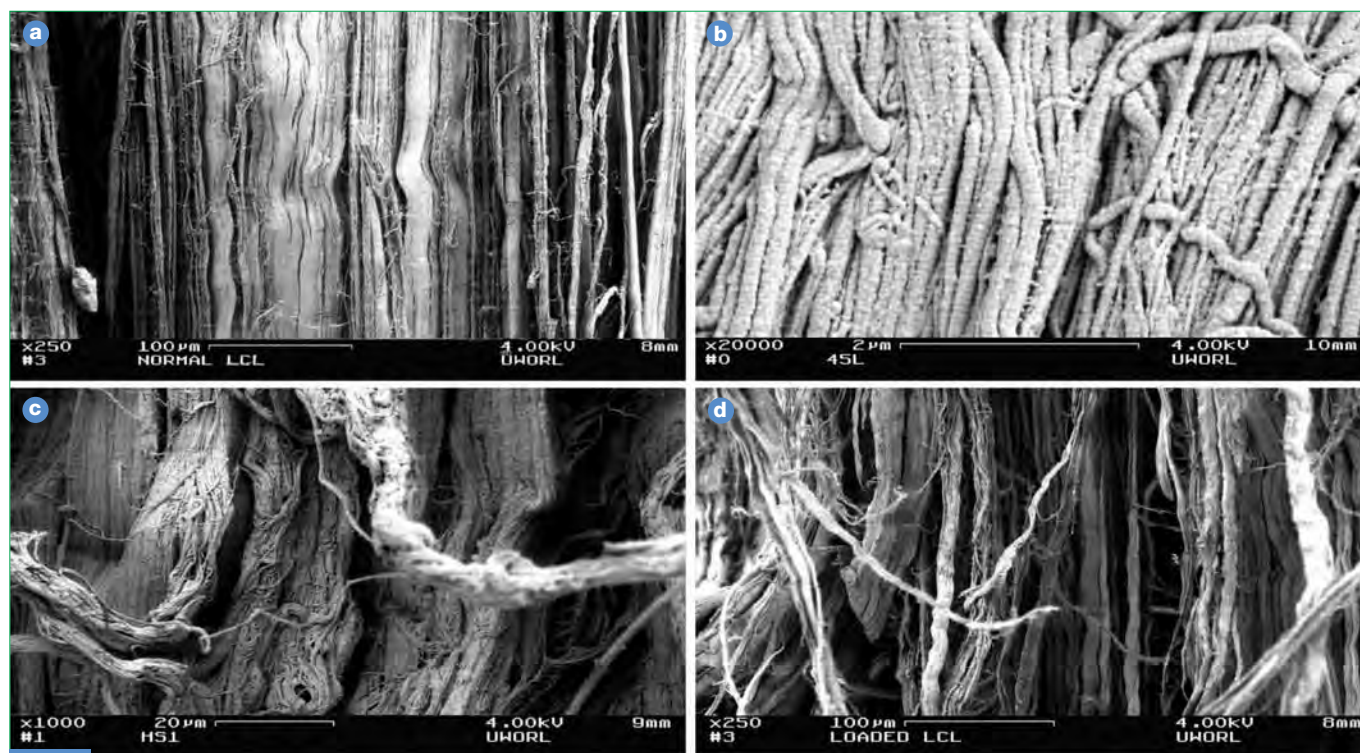


FIG. 10

Legamento collaterale mediale: **a** normale; **b** biforcazione-fusione delle fibrille collagene; **c** processo di cicatrizzazione; **d** danno microstrutturale da sovraccarico (non rottura).

– Microfotografie in Provenzano P., Hurschler C., Vanderby R. Jr. – Connective Tissue Research, 42; 123-133; 2001.



L'infiltrazione di collagene e dei singoli eccipienti *ancillari*, perfettamente tollerata dal paziente e priva di effetti collaterali negativi, agisce nel rispetto della fisiologia, non inducendo micro-flogosi e conseguente successiva retrazione fibrotica, come nella Proloterapia, che si prefigge fundamentalmente lo stesso scopo: la stabilizzazione delle strutture periartricolari.

– Diversamente dalla Proloterapia, che non apporta alcun elemento strutturale, prima e/o dopo il trattamento con i Guna MD, è anche possibile effettuare terapia osteopatica, manipolativa o ri-educativa.

– Inoltre i PGs della ECM cementanti le fibre collagene migliorano le proprietà visco-elastiche del liquido endoarticolare, effetto non contemplato dalla Proloterapia.

Gli elementi di sostegno articolare lasi ed ipermobili provocano stimolazione dei nocicettori locali, tensioni e sollecitazioni eccessive: il loro rinforzo non è solo **rigenerante**, bensì anche **antalgico**.

I Guna MD migliorano la mobilità articolare fisiologica, favorendo la distensione muscolare zonale, alleviando il dolore localizzato o provocato dal movimento articolare o da vizi posturali.

– I Guna MD si presentano in **fiale iniettabili da ml 2** per uso **sottocutaneo, intradermico, periarticolare, intrarticolare e intramuscolare** (muscoli zonali).

– I Guna MD possono venir utilizzati da soli, in varia associazione tra essi (massimo 2 fiale per ogni MD) secondo necessità specifiche del paziente, miscelati con farmaci omotossicologici iniettabili o a supporto di terapie iniettive convenzionali locali.

► La **sinergia** d'azione è particolarmente profonda con **Zeel T**, efficace soprattutto sulla struttura tissutale del comparto articolare interno (Weh and Fröschle, 1982; Orlandini et Al., 1996; Stanciko-

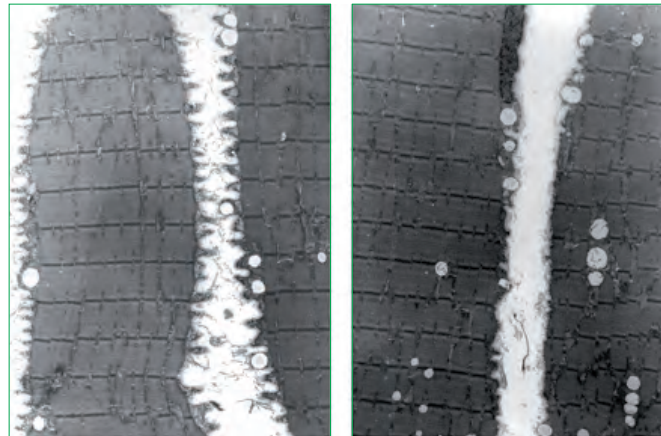


FIG. 11

**Microfotografie** (ME 3.000X) di **tessuto muscolare di un paziente fibromialgico (Sn) e controllo normale (Dx)**.  
– Nel tessuto fibromialgico si osservano notevoli alterazioni della **struttura collagenica** (*moth-eaten* = mangiata dalle tarne).

## EFFETTI DELLA SOMMINISTRAZIONE DI COLLAGENE

### PREVENZIONE

#### 1 Inibizione della collagenasi

Autore/i  
– Ordine cronologico

Scutli, 1994  
Walker, 1994  
Wilson-Townsend, 1994  
Kriegel, 1995

#### 2 Inibizione delle metalloproteinasi di matrice (MMPs)

Lee and Langer, 1983  
Lee, 1984  
Moses, 1990  
Moses, 1993

### TERAPIA

#### 1 Guarigione delle ferite

Landsman et Al., 2009

#### 2 Riparazione della cartilagine articolare

Stone et Al., 1997  
Cook et Al., 2006

#### 3 Riparazione dei tendini (patologie acute e croniche)

Karaoglu et Al., 2007  
Perry et Al., 2009  
Chen et Al., 2009

#### 4 Riparazione dei legamenti

Niyibizi et Al., 2000  
Musahl et Al., 2006  
Woo et Al., 2006  
Liang et Al., 2006  
Liang et Al., 2008

Milani L., 2010

TAB. 2

va et Al., 1999; Jäggi et Al., 2004; Garcia-Mediabilla et Al., 2004) (i Guna MD agiscono prevalentemente sul comparto articolare esterno) e con **Arnica comp. -Heel** a franca azione antiflogistica (Enbergs, 1988; Lussignoli et Al., 1999; Heine and Andrä, 2002; Porozov et Al., 2004); i Guna MD hanno effetto sul movimento del segmento anatomico interessato e – più in generale – sulla qualità di vita del paziente.

– La prima meta-analisi selettiva dei *trial*

clinici controllati nel dolore artro-miofasciale trattato con farmaci omotossicologici è stata effettuata da Milani et Al. (2009).

– Oltre a Zeel T e/o Arnica comp. -Heel, i Guna MD possono essere miscelati anche con **farmaci Compositum** e/o **-Homaccord dedicati** e/o **farmaci unitari -Injeel** (vedi Milani, 2009; Guerini, 2010).

I Guna MD possono essere utilizzati anche quando il paziente sia in terapia



TAB. 3

	GUNA Medical Device	COMPOSIZIONE
SPECIFICI DISTRETTUALI	MD-NECK (Cervicale)	Collagene + Silicio
	MD-THORACIC (Toracico)	Collagene + <i>Cimicifuga racemosa</i>
	MD-LUMBAR (Lombare)	Collagene + <i>Hamamelis virginiana</i>
	MD-SHOULDER (Spalla)	Collagene + <i>Iris versicolor</i>
	MD-HIP (Anca)	Collagene + Fosfato di Calcio
	MD-KNEE (Ginocchio)	Collagene + <i>Arnica montana</i>
	MD-SMALL JOINTS (Piccole articolazioni)	Collagene + <i>Viola odorata</i>
	MD-POLY (Pluri-articolari)	Collagene + <i>Drosera rotundifolia</i>
SPECIFICI TISSUTALI	MD-ISCHIAL (Sciatico)	Collagene + <i>Rhododendron chrysanthum</i>
	MD-MUSCLE (Muscolo)	Collagene + <i>Hypericum perforatum</i>
	MD-NEURAL (Nervo)	Collagene + <i>Citrullus colocynthis</i>
	MD-MATRIX (Matrice Extra Cellulare)	Collagene + Ac. citrico, Nicotinamide
	MD-TISSUE (Tessuti molli)	Collagene + Ac. ascorbico, Gluconato di Magnesio, Piridossina cloridrato, Riboflavina, Tiamina cloridrato

con cortisonici, FANS e/o condroprotettori e non trovano controindicazioni – come già indicato – qualora il paziente, durante il trattamento, fosse sottoposto a cicli di terapia manipolativa o di altre terapie fisiche (agopuntura, elettroagopuntura, *shiatzu*, massofisio-kinesiterapia), strumentali (magnetoterapia, ultrasuonoterapia, laserterapia, elettroterapia, etc.) o termiche.

## PRINCIPALI INDICAZIONI DEI GUNA MEDICAL DEVICE

### MD-NECK

- Cervicalgia secondaria a degenerazione cartilaginea dei segmenti del rachide cervicale (osteoartrosi cervicale) (in associazione con **MD-POLY**)
- Cervicalgia secondaria a *trigger point* muscolari (in associazione con **MD-MUSCLE**)
- Torcicollo (in associazione con **MD-MUSCLE** e **MD-NEURAL**)
- Cervicalgia muscolo-tensiva (in associazione con **MD-NEURAL** e **MD-MUSCLE**)
- Colpo di frusta (in associazione con **MD-NEURAL** e **MD-MUSCLE**)
- Cervicalgia da vizi posturali (in as-

sociazione con **MD-NEURAL** e **MD-MUSCLE**)

- Alterazioni dell'asse cervicale (sindrome delle faccette articolari) (in associazione con **MD-NEURAL**)
- Sindrome dei legamenti spinali cervicali (in associazione con **MD-NEURAL** e **MD-MATRIX**)
- Radicolonevriti cervicali (in associazione con **MD-NEURAL**).

### MD-THORACIC

- Dorsalgie secondarie a disturbi degenerativi delle cartilagini dei segmenti del rachide dorsale (osteoartrosi dorsale) (in associazione con **MD-POLY**)
- Dorsalgie secondarie a scoliosi (in associazione con **MD-MUSCLE** e **MD-NEURAL**)
- Dorsalgie secondarie a *trigger point* dei muscoli dorsali (in associazione con **MD-MUSCLE**)
- Algie secondarie a osteofitosi della colonna dorsale (in associazione con **MD-NEURAL** e **MD-MATRIX**)
- Dorsalgie secondarie a osteoporosi (in associazione con **MD-NEURAL**, **MD-MUSCLE** e **MD-TISSUE**)
- Alterazioni dell'asse dorsale (sindrome delle faccette articolari co-

sto-vertebrali) (in associazione con **MD-NEURAL** e **MD-MATRIX**)

- Sindrome dei legamenti spinali dorsali (in associazione con **MD-NEURAL**)
- Radicolo-nevriti dei nervi spinali dorsali (in associazione con **MD-NEURAL**).

### MD-LUMBAR

- Lombalgia secondaria a degenerazione cartilaginea lombare (osteoartrosi lombare e lombo-sacrale)
- Osteofitosi dei segmenti della colonna lombare (in associazione con **MD-NEURAL** e **MD-MATRIX**)
- Lombalgia secondaria a *trigger point* muscolo-tendinei (in associazione con **MD-MUSCLE**)
- Lombalgia da vizi posturali (in associazione con **MD-NEURAL**, **MD-MUSCLE** e **MD-TISSUE**)
- Alterazioni meccaniche dell'asse lombare e lombo-sacrale (in associazione con **MD-NEURAL**)
- Sindrome dei legamenti spinali lombari e lombo-sacrali (in associazione con **MD-MATRIX**)
- Sindrome sacro-iliaca (in associazione con **MD-NEURAL**)
- Radicolo-nevriti dei nervi spinali lombari e lombo-sacrali (in associa-



zione con **MD-NEURAL** e **MD-ISCHIAL**).

#### MD-SHOULDER

- Periartrite scapolo-omerale (in associazione con **MD-POLY**)
- Sindrome della cuffia dei rotatori (in associazione con **MD-MUSCLE** e **MD-TISSUE**)
- Sindrome spalla-braccio (in associazione con **MD-NEURAL** e **MD-MUSCLE**)
- Spalla "ghiacciata" (*frozen-shoulder* della terminologia anglosassone) (in associazione con **MD-MUSCLE**)
- Spalla dolorosa secondaria a lussazione (terapia pre- e post-riduzione; in associazione con **MD-NEURAL**)
- Epicondilita (in associazione con **MD-NEURAL** e **MD-POLY**).

#### MD-HIP

- Coxartrosi
- Infiammazione della capsula articolare dell'anca (in associazione con **MD-MATRIX**)
- Coxartrite in artrite reumatoide (in associazione con **MD-POLY**)
- Coxalgia di origine muscolare (in associazione con **MD-MUSCLE**)
- Coxalgia di origine nervina (*burning hip* della terminologia anglosassone) (in associazione con **MD-NEURAL**)
- Coxalgia da allettamento prolungato (in associazione con **MD-MATRIX** e **MD-TISSUE**).

#### MD-KNEE

- Gonartrosi (in associazione con **MD-POLY**)
- Gonalgie secondarie ad artrite reumatoide o ad altre patologie autoimmuni (in associazione con **MD-POLY**)
- Artrosinovite acuta e cronica secondaria a traumatismo, artrosi e artrite reumatoide (in associazione con **MD-POLY**)
- Artrosinovite post-traumatica e post-chirurgica acuta e cronica

- Lesioni traumatiche dei legamenti crociati o collaterali del ginocchio
- Meniscopatia (in associazione con **MD-POLY**)
- Preparazione all'intervento chirurgico di meniscectomia (in associazione con **MD-MUSCLE**)
- Terapia di mantenimento dopo intervento chirurgico al ginocchio (in associazione con **MD-MUSCLE** e **MD-NEURAL**).

#### MD-SMALL JOINTS

- Osteoartrite delle dita della mano
- Rizoartrosi del pollice (malattia di Forestier)
- Artralgia da alluce valgo
- Sindrome del tunnel carpale (in associazione con **MD-NEURAL**)
- Malattia di De Quervain (in associazione con **MD-NEURAL**)
- Metatarsalgia semplice
- Metatarsalgia associata a neuroma di Morton (in associazione con **MD-NEURAL**)
- Artrite reumatoide della mano e del piede (in associazione con **MD-POLY**)
- Tendinopatia della mano e del piede secondaria ad immobilizzazione prolungata (in associazione con **MD-MATRIX**).

#### MD-ISCHIAL

- Sciatalgia
- Lombo-sciatalgia (in associazione con **MD-LUMBAR** e **MD-NEURAL**)
- Nevralgia lombare (in associazione con **MD-MUSCLE**)
- Sciatalgia dopo intervento di ernia discale L4-L5, L5-S1 (in associazione con **MD-NEURAL**)
- Neuroma di Morton (in associazione con **MD-NEURAL**).

#### MD-POLY

- Algie aspecifiche diffuse (in associazione con **MD-NECK** o **MD-THORACIC** o **MD-LUMBAR** e **MD-NEURAL**)

- Sindrome costo-sternale (in associazione con **MD-NEURAL**)
- Poliartrite cronica secondaria a malattie autoimmuni (es.: *Lupus erythematosus systemicus*) (se prevale la sintomatologia nevralgica: in associazione con **MD-NEURAL**; se prevale la sintomatologia muscolare: in associazione con **MD-MUSCLE**)
- Sindrome "delle ossa rotte" (se prevale la sintomatologia nevralgica: in associazione con **MD-NEURAL**; se prevale la sintomatologia muscolare: in associazione con **MD-MUSCLE**)
- Dolore articolare secondario a malattia virale (in associazione con **altri** Guna MD specifici distrettuali)
- Dolore articolare secondario a tumori (es. leucemia cronica, mieloma multiplo) (in associazione con **altri** Guna MD specifici distrettuali).

#### MD-MUSCLE

- Terapia del dolore miofasciale acuto, subacuto, cronico
- Trattamento dei *trigger point* (in associazione con **MD-NEURAL**)
- Trattamento delle aree di dolore riferito (in associazione con **MD-NEURAL**)
- Fibromialgia (in associazione con **MD-NEURAL** e **MD-MATRIX**)
- Dermatomirosite.

#### MD-NEURAL

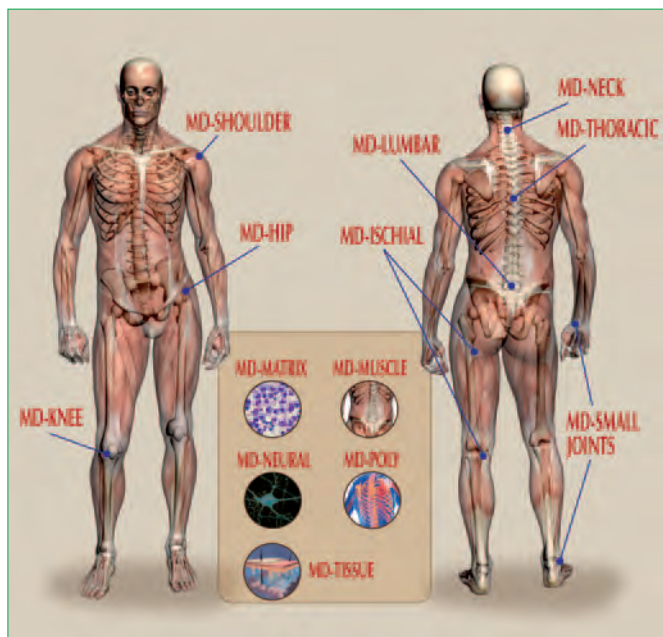
- Nevralgia del nervo brachiale secondaria a sindrome da intrappolamento cervicale (in associazione con **MD-NECK**)
- Nevralgia intercostale persistente (in associazione con **MD-THORACIC**)
- Nevralgia post-herpetica (in associazione con **MD-THORACIC** o **MD-LUMBAR**)
- Nevralgia facciale atipica (in associazione con **MD-NECK** e **MD-TISSUE**)
- Nevralgia del trigemino (in associazione con **MD-NECK** e **MD-MATRIX**)





FIG. 12

Sinopsi dei  
13 Guna Medical  
Device iniettabili.



- Dolore dell'articolazione temporo-mandibolare (in associazione con **MD-NECK**)
- Radicolo-nevriti dei nervi spinali cervicali, dorsali, lombari, sacrali (rispettivamente in associazione con **MD-NECK**, **MD-THORACIC**, **MD-LUMBAR** e **MD-ISCIAL**).

### MD-MATRIX

MD-MATRIX può essere utilizzato da solo, oppure associato a tutti gli altri MD appartenenti alla stessa linea, al fine di creare un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale.

► **MD-MATRIX può essere utilizzato anche nei pazienti che necessitano di trattamento topico anti-invecchiamento.**

### MD-TISSUE

Anche MD-TISSUE può essere utilizzato da solo, oppure associato a tutti gli altri MD appartenenti alla stessa linea, secondo il quadro clinico individuale.

► **MD-TISSUE può essere utilizzato anche nei pazienti che necessitano di trattamento topico anti-invecchiamento.**

## CONCLUSIONI

Con il progredire dell'età (Mays *et Al.*, 1988), per sedentarietà, attività fisica intensa o sportiva inadeguata (Adam *et Al.*, 1984), alterazioni posturali, squilibri alimentari, alterazioni dell'Asse PNEI, il tessuto connettivo e il collagene in particolare (vera e propria proteina-tessuto) si degradano progressivamente e risultano inadeguati ad assolvere le specifiche, molte funzioni.

– Poter disporre nella prassi di *Medical Device* iniettabili specifici (distrettuali e tissutali) che rimpiazzino il *down* collagenico sempre presente nelle malattie infiammatorie e/o degenerative dell'Apparato locomotore e di altre strutture di origine mesodermica, di facile applicazione, naturali, privi di effetti collaterali negativi, associabili a terapie omotossicologiche e/o PRM (Medicina Fisiologica di Regolazione) o allopatiche iniettive locali o sistemiche in corso o previste e/o ad eventuali terapie fisiche, consente **un innovativo e raffinato strumento di prevenzione e di terapia del processo di invecchiamento delle strutture intra-articolari, periarticolari e dei tessuti mesodermici vicini di sostegno.**

– La non invasività delle infiltrazioni

con i Guna MD, primi del genere che abbiano evidenziato risultati terapeutici di qualità in 7 studi clinici controllati (*Dossier* di Registrazione c/o l'Istituto Superiore di Sanità) unitamente ad altre caratteristiche quali efficacia, tollerabilità, assenza di reazioni allergiche ed origine naturale, fa di questi uno strumento unico e prezioso nella prassi specialistica e non nel miglioramento della qualità di vita di pazienti che sarebbero destinati – altrimenti – a peggiorare o cronicizzare. ■

## Bibliografia

includere le voci riportate nelle Figure e nelle Tabelle

1. Adam M. *et Al.* – Degenerated *annulus fibrosus* of the intervertebral disc contains collagen type II. *Ann Rheum Dis*, **1984** Apr; 43(2): 258-263.
2. Amprino R. – Studi sul significato meccanico delle fibrille collagene della cartilagine ialina dell'uomo. Ricerche descrittive e sperimentali in individui di varia età. *Eingenangen Ann.* 15 Sept., **1938**.
3. Athenstedt H. – Pyroelectric and piezoelectric properties of vertebrates. *Ann NY Acad Sci.*, **1974**; 238: 68-110.
4. Bagchi D. – Effects of orally administrated undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases. A mechanistic exploration. *Int. J. of Clin. Pharmacol. Research*, **2002**, Vol 22, 3-4; 101-110.
5. Bergsmann O., Bergsmann R. – Projektions Symptome - Reflektorische Krankheitszeichen als Grundlage für holistische Diagnose und Therapie. 2. Aufl. Wien: Facultas; **1997**.
6. Bozel L. *et Al.* – Collagen fibrils: nanoscale ropes. *Biophys. J.* 9,7; **2007**.
7. Burgeson R.E. *et Al.* – Collagen types. Molecular structure and tissue distribution. *Clin. Anthropol Relat Res.*, **1992** Sept; (282): 250-272.
8. Chen J.M. *et Al.* – Autologous tenocyte therapy using porcine derived bioscaffolds for massive rotator cuff defect in rabbit. *Journal of Bone and Joint Surgery*. British Volume, Vol 91-8, Issue SUPP II, 346, **2009**.
9. Cinseros D. *et Al.* – Observing growth steps of collagen self-assembly by time-lapse high-resolution atomic force microscopy. *J. of Structural Biol.*, 154, 232 (**2006**).
10. Cook J.L. *et Al.* – Long-term outcome for large meniscal defects treated with small intestine submucosa in a dog model. *Am. J. Sports Med.*, Jan 1, **2006**; 34(1): 32-42.
11. Enbergs H. – Efficacia dei farmaci omeopatici *Suis* ed *Arnica comp.* sull'attività dei linfociti e dei fagociti (*titolo tradotto*). *Biologische Medizin*, **1988**, 1: 3-11.
12. Garcia L. *et Al.* – Suppression of collagen-induced arthritis by oral or nasal administration of type II collagen. *J Autoimmun* **1999**; 13: 315-24.
13. Garcia-Mediabilla M.V. *et Al.* – Risposta dei condrociti articolari coltivati *in vitro* sotto gli effetti di Zeel® T. *La Med. Biol.*, **2004**/3: 98-102.
14. Gronemann S.T. *et Al.* – Collagen and muscle pathology in fibromyalgia patients. *Rheumatology* **2004**; 43: 27-31.
15. Guerrini O. – Tecnica omeosiniatica diagnostico-terapeutica con o senza erogazione di microcorrente. *Seconda Parte. La Med. Biol.*, **2010**/2; 19-27.
16. Handson F., Teller Z. – A Placebo Controlled Study of Collagen Hydrolysate in Subjects with Knee Osteoarthritis (*in press*). **2010**.
17. Heine H., Andrà F. – Meccanismo d'azione antin-



- fiammatoria di un farmaco omotossicologico composto (*titolo tradotto*). *Arzteitschrift für Naturheilverfahren*, **2002**, 2.
18. Heine H. – Manuale di Medicina Biologica. Regolazione di base e matrice extracellulare. 3ª Edizione. Guna Ed., Milano; **2009**.
  19. Hodge A., Petruska J. – A submit model for the tropocollagen macromolecule. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 51, 871-885; **1964**.
  20. Itoh S. et Al. – Development of a hydroxyapatite/collagen nanocomposite as a medical device. *Cell Transplant.* **2004**; 13(4): 451-61.
  21. Jäggi R. et Al. – Doppia inibizione della 5-Lipoossigenasi/cicloossigenasi con un farmaco omeopatico ricostituito. Possibile interpretazione dell'efficacia e buona tollerabilità gastrointestinale (*titolo tradotto*). *Inflamm. Research*, **2004**, 53 (4): 150-7.
  22. Jan Y. et Al. – A mitochondrial protein, Bit 1, mediates apoptosis regulated by integrins and Groucho/TLE corepressors. *Cell* 116, 751-762; **2004**.
  23. Jiang F. et Al. – Assembly of collagen into microribbons: effects of pH and electrolytes. *J. of Structural Biol.*, 148, 268 (**2009**).
  24. Karaoglu S. et Al. – Use of a bioscaffold to improve healing of a patellar tendon defect after graft harvest for ACL reconstruction: A study in rabbits. *Journal of Orthopaedic Research*, Vol 26, Issue 2; 255-263, **2007**.
  25. Kastelic J. et Al. – The multicomposite structure of tendon. *Connective Tissue Research*, **1978**, Vol 6, pp.11-23.
  26. Landsman A. et Al. – The role of Collagen Bioscaffolds, Foamed collagen and Living Skin Equivalents in Wound Healing. *Clinics in Pediatric Medicine and Surgery*, Vol 26, Issue 4; 525-533, **2009**.
  27. Liang R. et Al. – Long-term effects of porcine small intestine submucosa on the healing of medial collateral ligament: a functional tissue engineering study. *Journal of Orthopaedic Research*, Vol 24; Issue 4; 811-19, **2006**.
  28. Liang R. et Al. – Effects of a bioscaffold on collagen fibrillogenesis in healing medial collateral ligament in rabbit. *Journal of Orthopaedic Research*, Vol 26, Issue 8; 1098-1104, **2008**.
  29. Lima de Faria A. – Evoluzione senza selezione. *Nova Scripta Ed.*, **2003**.
  30. Lussignoli S. et Al. – Effetti di Arnica comp. Heel® sull'infiammazione indotta nel ratto (*titolo tradotto*). *Complementary Therapies in Medicine*, **1999**, 7: 225-230.
  31. Lynsenmeyer T.F. – Collagen. In: Hay ED (Ed); *Cell Biology of Extracellular matrix*. 2<sup>nd</sup> ed., New York and London: Plenum; **1991**; 7-44.
  32. Mackey A.L. et Al. – Changes in human muscle collagen content following exercise. *Muscle Res Cell Motil.* **2002**; 23-9.
  33. Mays P.K. et Al. – Age-related changes in the proportion of types I and III collagens. *Mech Ageing Dev.* **1988**, Nov 30, 45(3); 203-212.
  34. Milani L. – Terapia dell'invecchiamento della matrice: la ricarica dell'orologio biologico. *La Med. Biol.*, **2004**/4; 17-25 (a).
  35. Milani L. – Weihe e altri Punti. Tra Agopuntura e Omeopatia. Libro-Atlante. Guna Ed., **2004** (b).
  36. Milani L. – Prefazione a Manuale di Medicina Biologica. Regolazione di base e matrice extracellulare. 3ª Edizione. Guna Ed., Milano; **2009**.
  37. Milani L. – Lezioni di Omeosiniatria. Dispensa (CD) della Scuola Triennale di Omeopatia, Omotossicologia e Discipline Integrate; Anno accademico **2009-2010** – III Anno.
  38. Milani L. et Al. – Terapia omeopatica-omotossicologica del dolore artro-miofasciale. Prima meta-analisi selettiva dei trial clinici controllati. *La Med. Biol.*, **2009**/1; 19-27.
  39. Musahl V. et Al. – The use of porcine small intestine submucosa to enhance the healing of the medial collateral ligament. A functional tissue engineering study in rabbits. *Journal of Orthopaedic Research*, Vol 22, Issue 1; 214-20, **2006**.
  40. Niyibizi C. et Al. – Type V collagen is increased during rabbit medial collateral ligament healing. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, Vol 8, 5/Sept, **2000**.
  41. Olsen B.R. – Collagen Biosynthesis. In: Hay ED (Ed); *Cell Biology of Extracellular matrix*. 2<sup>nd</sup> ed., New York and London: Plenum; **1983**: 139-178.
  42. Orlandini et Al. – Efficacia di Zeel® T verificata da nuovi modelli di indagine *in vitro*. *La Med. Biol.*, **1996**/3: 26-35.
  43. Ozaki J. et Al. – Tears of the rotator cuff of the shoulder associated with pathological changes in the acromion. A study in cadavera. *J Bone Joint Surg Am.*, **1988** Sept, 70(8), 1224-30.
  44. Perry S. et Al. – Use of small intestine submucosa in a rat model of acute and chronic rotator cuff tear. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, Vol 16, Issue 5; 179-183, **2009**.
  45. Pfaff M. et Al. – Integrin and Arg – Gly – Asp dependence of cell adhesion to the native and unfolded triple helix of collagen type VI. *Exp. Cell Res.*, 206, 167-176; **1993**.
  46. Pischinger A. – Das System der Grundregulation. Grundlagen für eine ganzheitsbiologische Theorie für Medizin. 4. Aufl. Heidelberg. Hang, **1983**.
  47. Porozov S. et Al. – Inibizione della secrezione di IL-1 β e TNF-α da immunociti attivati e non dopo aggiunta del medicinale omeopatico Traumeel S (Arnica comp. -Heel®) (*titolo tradotto*). *Clin. Dev. Immunol.*, **2004**, 2: 143-9.
  48. Prockop D.J. – Artificial sweeteners - enhancing glycosylation to treat muscular dystrophies. *N. Engl. J. Med.*, **2004**, 351: 1236-1254.
  49. Provenzano P.P. et Al. – Microstructure morphology in the transition region between sear and intact residual segments of a healing at medial collateral ligament. *Connect. Tiss. Research*, 42; 123-133; **2001**.
  50. Riley G.P. et Al. – Tendon degeneration and chronic shoulder pain: changes in the collagen composition of the human rotator cuff tendons in rotator cuff tendinitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **1994**; 53: 359-366.
  51. Rizzuto R. – The collagen mitochondria connection. *Nat. Genet.* 35, 300-1; **2003**.
  52. Savolainen J. et Al. – Effect of immobilization on collagen synthesis in rat skeletal muscles. *Am. J. Physiol.* **1987**; 252: 883-8.
  53. Stancikova et Al. – Effetti di Zeel® T sull'osteoartrite indotta sperimentalmente (*titolo tradotto*). *Rheumatologia*, **1999**, 3: 101-8.
  54. Stone K.M. et Al. – Regeneration of meniscal cartilage with the use of a collagen scaffold. Analysis of preliminary data. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 79 1170-7, **1997**.
  55. Trentham D.E. et Al. – Autoimmunity to type II collagen. An experimental model of arthritis. *JEM*, 164(3); 857, **1977**.
  56. Trentham D.E. et Al. – Effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis. *Science*, Vol 261, Issue 5129, 1727-30; **1993**.
  57. Van der Rest M. et Al. – Collagen family of proteins. *FASEB J.*, **1991** Oct 5 (13): 2814-2823.
  58. Weh L., Fröschle J. – Incubazione di farmaci per la neosintesi cartilaginea (*titolo tradotto*). *Extracta Orthopaedica*, **1982**, 4: 303-8.
  59. Woo S.L. et Al. – Treatment with bioscaffold enhances the fibril morphology and the collagen composition of healing medial collateral ligament in rabbits. *Tissue Eng.*, **2006** Jan; 12(1): 158-166.
  60. Xu D., Shen W. – Chicken collagen type II reduces articular cartilage destruction in a model of osteoarthritis in rats. *West Ind Med J*, Vol. 56, 3; June **2007**.
  57. Yunus M.B. et Al. – Pathologic changes in muscle in primary fibromyalgia syndrome. *Am J Med.* **1986**; 81 (Suppl. 3A): 38-42.

#### Sono stati inoltre consultati:

1. Abrahams L. – Histology. Zigler & Baum, Fort Lauderdale – Florida (USA); **2008**.
2. Guna Medical Device. Guna Ed., **2010**.
3. *International Advisory Committee (Coordinatore L. Milani)* – Omeopatia-Omotossicologia. Le pro-

ve scientifiche dell'efficacia. Quinta edizione rivista e aggiornata. Guna Ed., **2010**.

#### Lettere consigliate:

1. Milani L. – Omeosiniatria e trigger miofasciali: un'accoppiata vincente. *La Med. Biol.*, **2003**/2; 31-41 (Parte Prima); *La Med. Biol.*, **2003**/3; 29-41 (Parte Seconda).
2. Silver T. – Joint and Soft Tissue Injection – Injecting with confidence. Fourth Edition. Radcliffe Publishing, Oxford (UK), **2007**.

#### L'autore sentitamente ringrazia

Hippocrates Verlag e Guna Editore per la riproduzione delle immagini in **Fig. 1** (modificata), **3, 5** (solo 1, 2) tratte da Heine H. – Manuale di Medicina Biologica. Regolazione di base e matrice extracellulare. 3ª Edizione interamente rielaborata, **2009** e gli Editor dei siti Internet da cui sono state tratte le immagini di:

**Fig. 2** (solo foto in alto): [http://farm1.static.flickr.com/160/405756871\\_794fca5e86.jpg](http://farm1.static.flickr.com/160/405756871_794fca5e86.jpg)

**Fig. 6**: [http://www.helmholtz-muenchen.de/uploads/pics/fig4-2\\_textmedium.png](http://www.helmholtz-muenchen.de/uploads/pics/fig4-2_textmedium.png)

**Fig. 10:**

**a**: <http://silver.neep.wisc.edu/~lakes/slideTissue.dir/LigFig3.jpg>

**b**: <http://silver.neep.wisc.edu/~lakes/slideTissue.dir/LigFig4A.jpg>

**c**: <http://silver.neep.wisc.edu/~lakes/slideTissue.dir/LigFig2.jpg>

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

**Fig. 11**: <http://rheumatology.oxfordjournals.org/cgi/content/ful/43/1/27>

– Le Figg. 2, 4 (modificata), 5, 7, 9 e le Tab. 1, 2, 3 sono dell'autore.

Testo elaborato, ampliato ed aggiornato dalle *lecture* tenute dall'autore alla **26ª Conferenza annuale della American Association of Orthopaedic Medicine (AAOM)**; Palm Spring (CA)-USA, 25 aprile 2009 e al **33º Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore (AISD)**. Sezione **Le Nuove Frontiere della Medicina del Dolore**; Firenze, 24 maggio 2010.

#### Riferimento bibliografico

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.

#### Indirizzo dell'autore

**Prof. Leonello Milani**

– Vice Presidente A.I.O.T.

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

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

Via Palmanova, 71

I – 20132 Milano



CLINICAL

E. Milano

## RIASSUNTO

L'osteoartrosi di anca è una patologia di comune riscontro negli ambulatori medici di terapia del dolore osteo-artro-mio-fasciale.

Gli strumenti terapeutici non chirurgici a disposizione sono pochi e non sempre efficaci, soprattutto nelle fasi avanzate della patologia dove il danno articolare è importante. Negli ultimi anni è stata introdotta la terapia infiltrativa articolare con acido ialuronico, utilizzando la tecnica ecoguidata per migliorare la sicurezza e l'appropriatezza dell'inoculo.

In letteratura i dati sull'efficacia di questo trattamento sono più che incoraggianti.

– Attualmente l'utilizzo combinato di acido ialuronico e Collagen Medical Device-Hip per via infiltrativa articolare e periarticolare rappresenta un valido strumento terapeutico nella cura della patologia artrosica dell'anca.

– Questo studio si pone l'obbiettivo di valutare l'efficacia sul dolore, sulla funzionalità, oltre che la tollerabilità e la sicurezza dei prodotti utilizzati.

**PAROLE CHIAVE** COLLAGEN MEDICAL DEVICE, ACIDO IALURONICO, ANCA, OSTEOARTROSI, DOLORE, RIABILITAZIONE, INFILTRAZIONE, ECOGRAFIA

**SUMMARY:** Osteoarthritis of the hip is a commonly observed disease in outpatient clinics for the osteo-artro-myo-fascial pain management.

The non-surgical therapeutic tools at our disposal are few and not always effective, especially in the advanced stages of the disease in which joint damage is important. In recent years it has become widespread the joint infiltrative therapy with hyaluronic acid, using the ultrasound-guided technique to improve safety and appropriateness of the inoculum. In literature, data on the efficacy of this treatment are more than encouraging.

– The combined use of hyaluronic acid and Collagen Medical Device-Hip via intra-articular and peri-articular injections can be a valuable therapeutic tool in the treatment of osteoarthritis of the hip.

This study has the objective to assess its effectiveness on pain and functionality, on tolerability and safety.

**KEY WORDS:** COLLAGEN MEDICAL DEVICE, HYALURONIC ACID, HIP, OSTEOARTHRITIS, PAIN, REHABILITATION, INJECTION, ECOGRAPHY

## IL RUOLO DEL MEDICAL DEVICE-HIP NELLA TERAPIA INFILTRATIVA ECOGUIDATA DELL'ARTROSI DI ANCA

*THE ROLE OF MD-HIP IN THE ULTRASOUND-GUIDED INFILTRATIVE THERAPY FOR HIP OSTEOARTHRITIS*

### INTRODUZIONE

L'osteoartrosi (OA) è la più frequente tra le patologie artritiche e la principale causa di disabilità nella popolazione anziana. Tra le articolazioni colpite da OA, quella di anca è seconda per frequenza, con un range di prevalenza compreso tra 3% e 11% nella popolazione di età > 35 anni.

L'OA di anca è caratterizzata dalla progressiva destrutturazione della cartilagine articolare; clinicamente si manifesta con un progressivo incremento della sintomatologia algica alla mobilizzazione articolare con perdita di funzionalità segmentale ed alterazione della dinamica motoria.

Attualmente le opzioni terapeutiche, sia farmacologiche (FANS, cortisonici, me-

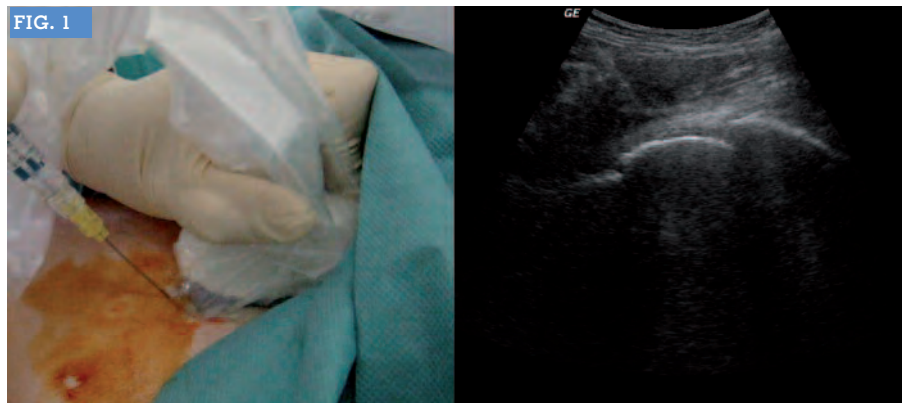
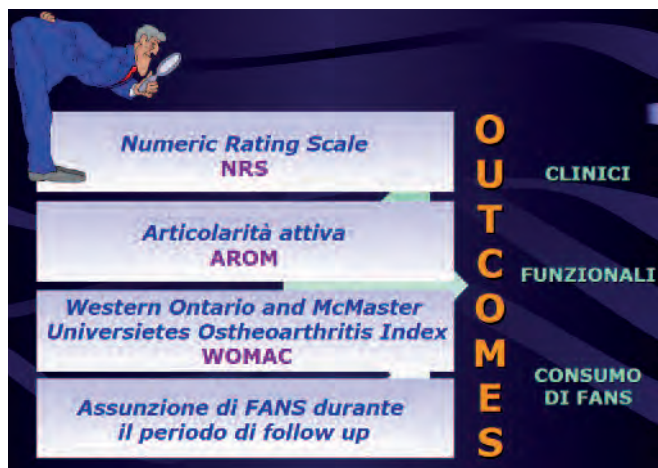


FIG. 1



TAB. 1



dicinali omotossicologici e fitoterapici) sia non farmacologiche (riabilitazione, terapia fisica, agopuntura), si pongono come obiettivo il controllo della sintomatologia dolorosa, il miglioramento della disabilit  conseguente e, quando possibile, la limitazione della degradazione strutturale dell'articolazione colpita.

– Negli ultimi dieci anni la terapia infiltrativa intra-articolare con acido ialuronico (HA) si   sempre pi  consolidata nel panorama internazionale, sostenuta dai buoni risultati ottenuti in alcuni studi clinici sperimentali sulla riduzione del dolore e sull'incremento della funzionalit  articolare, tanto da

ritardare di alcuni anni la protesizzazione.

L'HA   un glicosaminoglicano ad alto peso molecolare costituito dalla ripetizione sequenziale di acido glucuronico e N-acetil-glucosamina.

Nelle articolazioni colpite da OA la concentrazione e il peso molecolare dell'HA fisiologico sono ridotti dal 33% al 50%, con evidente minore efficacia protettiva articolare.

La viscoinduzione e la viscosupplementazione intrarticolare si fondano sulla fisiologica capacit  dell'HA nel riportare il liquido sinoviale ad una pi  ottimale viscoelasticit  e alla sua naturale funzione protettiva sull'articolazio-

ne, ovviando alla perdita di HA e stimolandone la produzione endogena, oltre a controllare la produzione e attivit  dei mediatori proinfiammatori e delle metalloproteinasi di matrice.

– I **Collagen Medical Devices (MD)** rientrano a pieno diritto tra le possibili opzioni e soluzioni terapeutiche del trattamento delle patologie algiche-disfunzionali osteo-artro-mio-fasciali, come   l'OA.

Con il loro contenuto in collagene suino e sostanze ancillari di origine naturali (eccipienti veicolanti), possono portare ad una nuova strutturazione dei tessuti intrarticolari (legamenti e cartilagine articolare) ed extrarticolari [legamenti, capsula articolare, tendini (tutti costituiti fondamentalmente da collagene) e muscoli, fornendo un supporto meccanico di stabilizzazione per il migliore assetto delle fibre collagene danneggiate e per contrastare la (eventuale) lassit  articolare causa di dolore.

– Inoltre i MD possono migliorare le propriet  viscoelastiche del liquido endoarticolare grazie alla funzione cementante delle fibre collagene dei proteoglicani della matrice extracellulare.

La **terapia combinata HA + Collagen MD** trova ancor pi  interesse se si considerano le pi  recenti ipotesi fisiopatologiche dell'OA, che vedono proprio il **comparto extrarticolare**, ben pi  vascolarizzato rispetto a quello articolare, come *primum movens* del processo patologico.

– Obiettivo di questo studio   la valutazione dell'efficacia terapeutica della terapia combinata **HA + MD** nella **patologia osteoartrosica dell'anca**.

#### PAZIENTI E METODI

In questo studio clinico sono stati inclusi pazienti di entrambi i sessi, di et  compresa tra 51 e 77 anni, giunti in visita presso la S.C. Medicina Fisica e Riabilitazione Universitaria - Torino per

TAB. 2





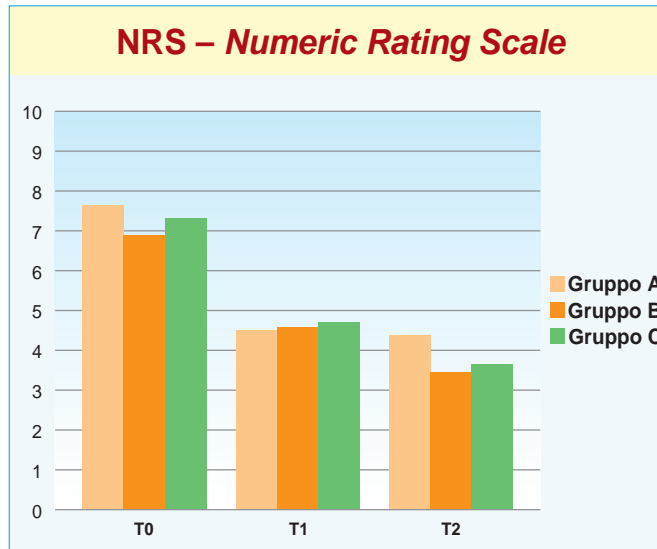
dolore all'articolazione di anca, nel periodo compreso tra gennaio 2012 e dicembre 2012.

Sono stati selezionati i seguenti criteri di inclusione:

- diagnosi di OA primaria di anca da più di 12 mesi, secondo i criteri dell'American College of Rheumatology;
- classificazione radiologica di Kellgren-Lawrence: gradi II-III;
- dolore moderato-severo con Numeric Rating Scale (NRS): punteggio > 5, senza assunzione di FANS;
- deambulazione possibile per tratti medi (> 50 mt), senza ausili.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che soddisfacessero uno dei seguenti criteri:

- diagnosi di AR, condrocalcinosi, psoriasi, malattie metaboliche dell'osso, gotta, infezioni in fase attiva;
- OA in rapida compromissione, displasia importante o congenita dell'acetabolo e testa del femore;
- OA di anca bilaterale sintomatica;
- precedenti infiltrazioni di HA e/o terapia cortisonica intra-articolare o



TAB. 3

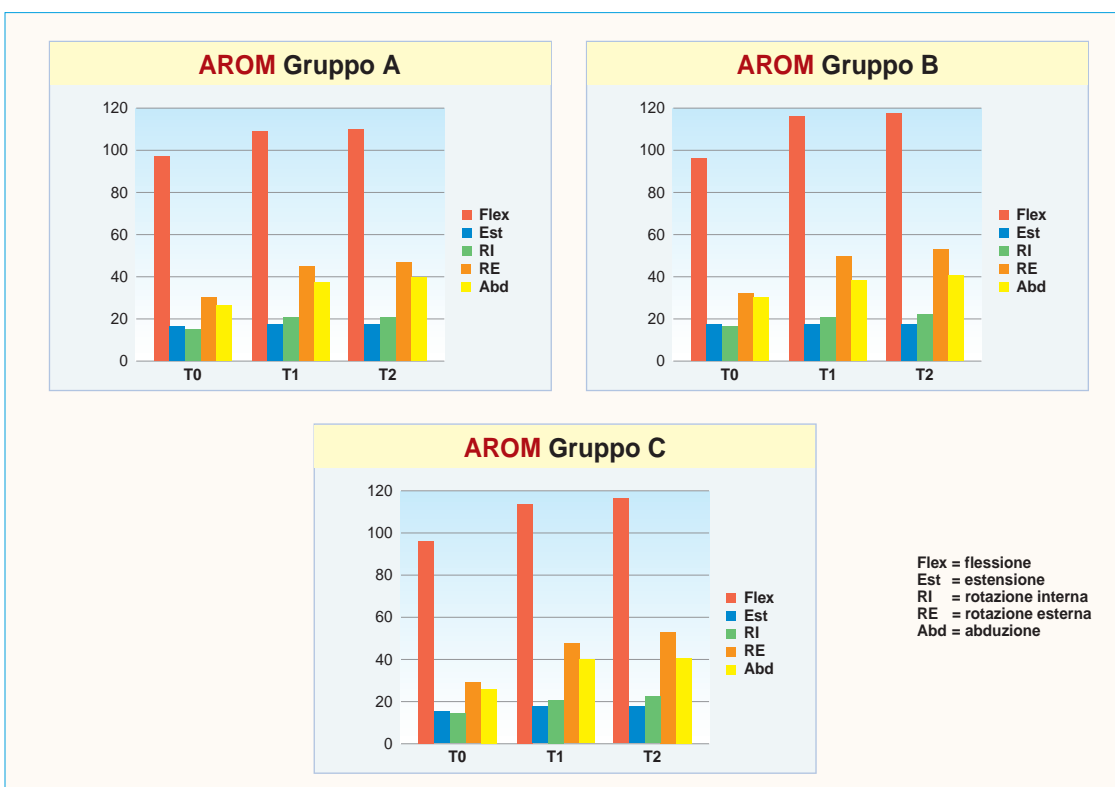
per os assunta nel mese precedente all'inclusione;

- malattie psichiatriche;
- TAO, gravidanza, obesità;
- patologie ortopediche o neurologiche tali da compromettere la deambulazione.

I pazienti inclusi – dopo aver ricevuto circostanziate informazioni sui potenziali rischi legati al trattamento tera-

peutico intrarticolare e dopo aver rilasciato il consenso informato scritto alla terapia – sono stati suddivisi in modalità random in tre Gruppi (A, B, C).

– Il Gruppo A è stato sottoposto ad un ciclo di 3 infiltrazioni intrarticolari di HA ad alto peso molecolare (P.M. 500-700.000, 20 mg/2ml, Hyalubrix, Fidia Farmaceutici Spa) a cadenza di 10 giorni.



TAB. 4

Flex = flessione  
Est = estensione  
RI = rotazione interna  
RE = rotazione esterna  
Abd = abduzione



– Il **Gruppo B** è stato sottoposto a un ciclo di **3** infiltrazioni intrarticolari di HA ad alto peso molecolare (P.M. 500-700.000, 20 mg/2ml, **Hyalubrix**) e pericapsulari di **MD-Hip** (Guna Laboratori - Milano) (2 fiale) a T0, T14 e T35, intervallate da 2 infiltrazioni peri-intracapsulari con **MD-Hip**, 2 fiale a T7 e T21.

– Il **Gruppo C** è stato sottoposto a un ciclo di **2** infiltrazioni articolari di HA ad alto peso molecolare (P.M. 500-700.000, 20 mg/2ml, **Hyalubrix**) e pericapsulari di **MD-Hip** (2 fiale) a T7 e T14, intervallate da infiltrazioni peri-intracapsulari con **MD-Hip** (2 fiale) a T0, T14 e T35.

I pazienti inclusi nei 3 Gruppi sono sta-

ti – inoltre – addestrati, attraverso un breve ciclo di trattamento specifico riabilitativo di gruppo (*Hip School*), ad eseguire nella modalità corretta un protocollo di esercizi da riprodurre a domicilio come auto-trattamento, almeno 3 volte/settimana.

Il trattamento infiltrativo periarticolare ed intrarticolare è stato eseguito sotto guida ecografica, utilizzando il trasduttore Convex 3,5-MHz secondo una metodica codificata (FIG. 1).

Diversi studi clinici pubblicati in letteratura concordano nel considerare il trattamento infiltrativo articolare multiplo scervo da un rischio incrementato di evento avverso o infettivo post-pro-

tesizzazione nel tempo, rispetto alla singola terapia infiltrativa articolare.

Sono stati misurati *outcomes* clinici e funzionali a **3** e a **6 mesi** dal primo trattamento infiltrativo.

È stato quantificato:

- 1) il dolore con NRS;
- 2) l'articolarietà attiva dell'anca (AROM);
- 3) le capacità funzionali;
- 4) il dolore con il WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*), strumento multidimensionale che valuta 17 attività funzionali del paziente, oltre alle 5 attività influenzate dal dolore e ai 2 *item* inerenti la rigidità articolare. Inoltre è stata registrata l'eventuale assunzione di FANS da parte dei pazienti lungo tutto il periodo di *follow-up* e l'eventuale comparsa di effetti avversi (TAB. 1).

## RISULTATI

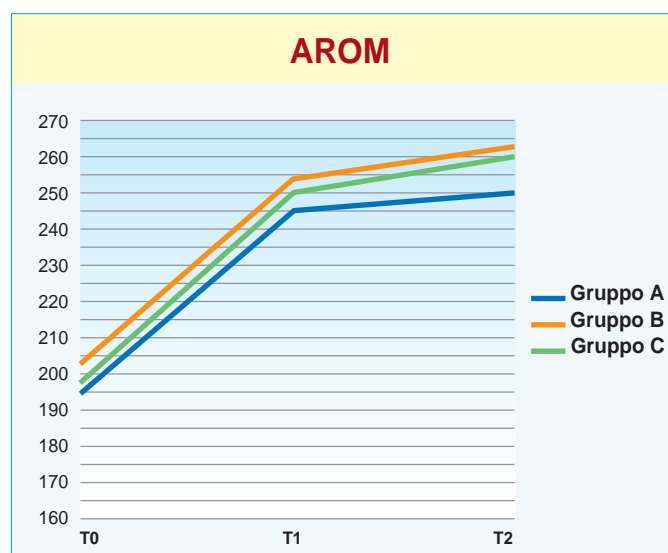
Sono stati studiati **60 pazienti** che soddisfassero i criteri di inclusione e di esclusione e suddivisi in modalità *random*, stratificati per sesso ed età, in numero di 20 per ogni Gruppo di trattamento (Gruppo A, B e C) (TAB. 2).

Nessun paziente ha abbandonato lo studio prima del *follow-up* a 6 mesi.

– Il dolore misurato con NRS si è ridotto in tutti e tre i Gruppi di trattamento al controllo a 3 mesi (T1) e ancor più a 6 mesi (T2) nei Gruppi B e C (TAB. 3).

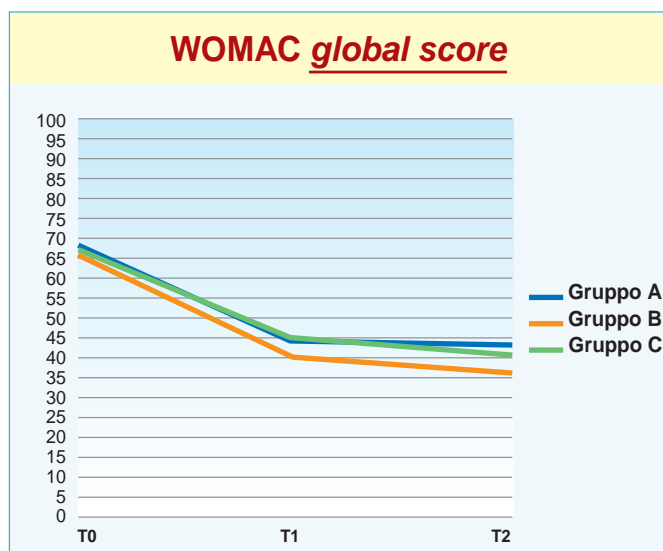
– L'articolarietà di anca (AROM) è progressivamente migliorata su tutti i piani dello spazio in tutti i 3 Gruppi (TAB. 4). Se si rappresenta graficamente la somma del *guadagno articolare* ottenuto dai pazienti nei singoli Gruppi a 3 e 6 mesi, si osserva un maggiore e progressivo incremento articolare per i Gruppi B e C (TAB. 5).

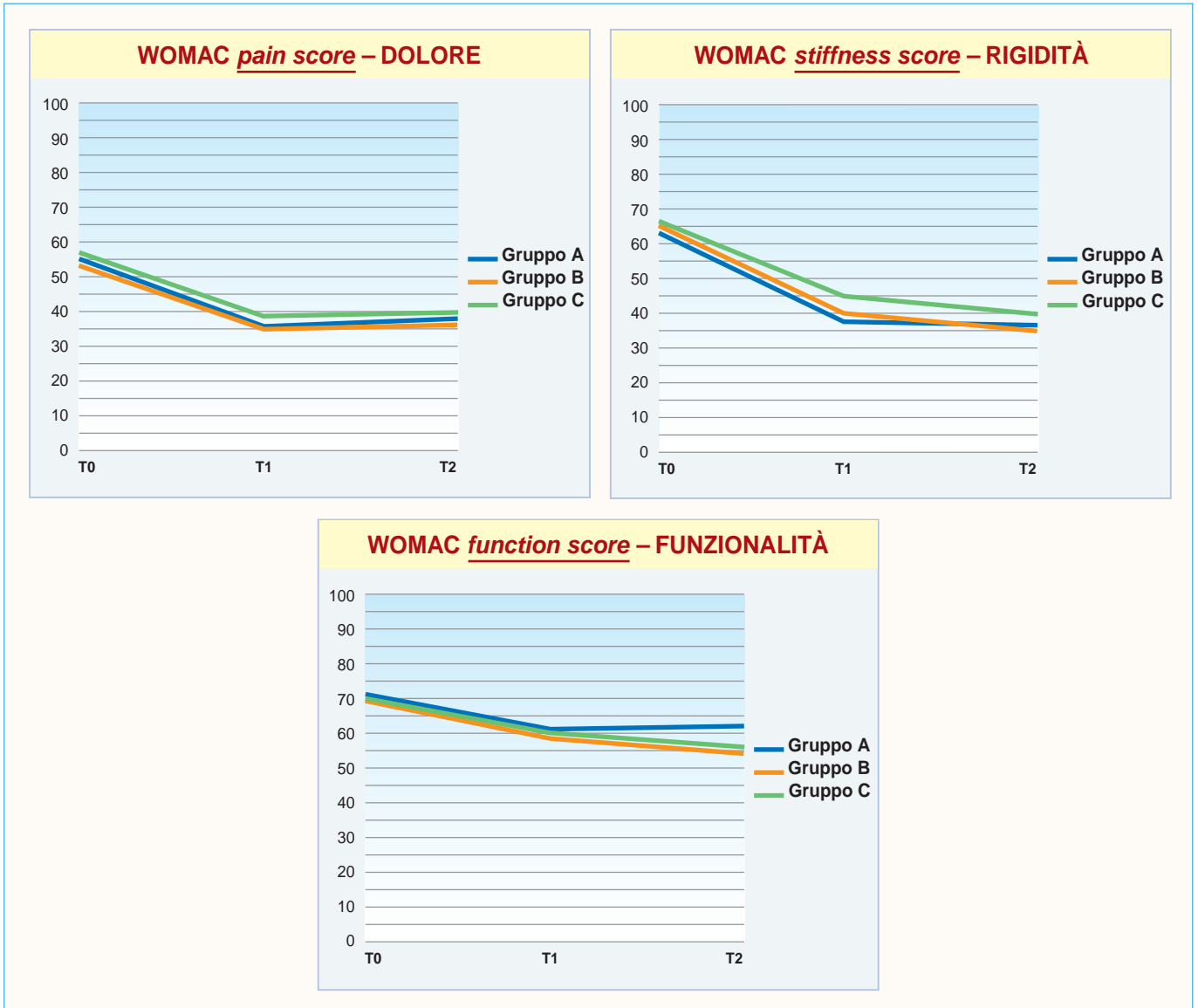
Il WOMAC *global score* evidenzia per tutti i pazienti un miglioramento delle attività funzionali, in particolare nei pazienti del Gruppo B al controllo a 6 mesi (TAB. 6).



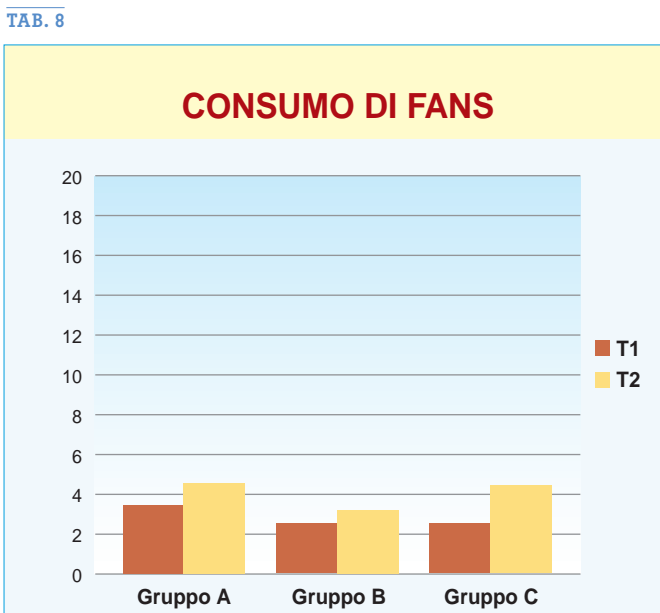
TAB. 5

TAB. 6

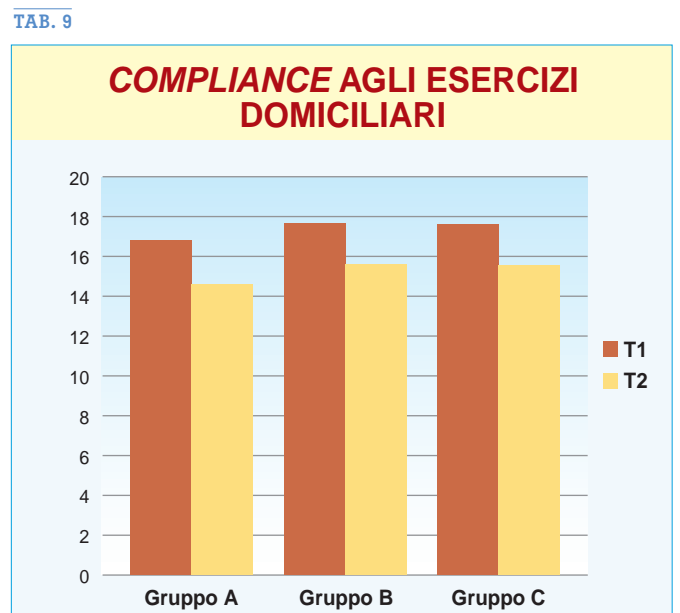




TAB. 7



TAB. 8



TAB. 9



Se il WOMAC viene scomposto nei suoi 3 *item* principali (*pain score*, *stiffness score*, *function score*), si osserva che è proprio il *function score* ad essere progressivamente incrementato sia a 3 che a 6 mesi nei Gruppi B e C (TAB. 7).

Nei 3 Gruppi si è evidenziato un modesto ed omogeneo incremento di assunzione di FANS nel tempo (TAB. 8). Non sono stati registrati eventi avversi.

– In tutti i pazienti inclusi si è osservata una buona *compliance* ad eseguire almeno 3 volte/settimana il programma di esercizi domiciliari oggetto d'insegnamento (TAB. 9).

## CONCLUSIONI

I risultati ottenuti in questo studio clinico controllato e randomizzato su una popolazione omogenea affetta da osteoartrosi di anca sintomatica sono stati quelli ipotizzati al momento della progettazione iniziale.

– Il trattamento combinato **HA + MD-Hip**, rispetto al solo trattamento con HA, permette di ottenere **un miglioramento più significativo e di maggiore durata sul dolore, sull'articolari globale dell'anca e, soprattutto, sulla sua funzionalità.**

L'utilizzo del Collagen MD-Hip, colmando un vuoto terapeutico, permette di ottenere risultati clinici migliori, poichè agisce sui tessuti periarticolari che svolgono un ruolo cruciale nella patogenesi delle patologie osteoartrosiche.

– Inoltre, questo trattamento combinato permette di ridurre il numero delle infiltrazioni articolari di HA senza comprometterne il risultato terapeutico, soprattutto relativo alle attività quotidiane.

– Come già più volte segnalato in letteratura, una buona *compliance* nel seguire con costanza un programma specifico di esercizi domiciliari condiziona il risultato terapeutico finale.

Nel corso dello studio clinico MD-Hip non ha evidenziato alcun effetto collaterale negativo ed ha evidenziato un profilo di sicurezza eccellente. ■

## Bibliografia essenziale

- Altman R. – The American College of Rheumatology Criteria for the Classification and Reporting of Osteoarthritis of the Hip. *Arthritis Rheumat.* **1991**; 34: 505-14.
- Cameron W. – Clinical Outcomes Following Manual Physical Therapy and Exercise for Hip Osteoarthritis. *J. of Orthopedic and Sports.* **2012**; 4: 23-29.
- Iannitti T. – Intra-Articular Injections for the Treatment of Osteoarthritis. *Drug RD.* **2011**; 406-420.
- Mcintosh A.L. – Recent Intra-articular Steroid Injection may Increase Infection rates in Primary THA. *Clin Orthop Relat Res.* **2006** Oct; 451: 50-54.
- McMahon S.E. – Total Hip Arthroplasty after ipsilateral Intra-articular steroid Injection: 8 Years follow up. *Acta Orthop Belg.* **2012**; 78: 33-36.
- Migliore A. – Ultrasound Guided Intra-Articular Hip Injection: Technique and Clinical Applications. **2012**; Verducci Editore.
- Milani L. – Un nuovo 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.
- 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.
- Paoloni M. – Kinematic and Kinetic modifications in walking pattern of hip osteoarthritis patients induced by intra-articular injections of hyaluronic acid. *Clin. Biomech.* **2012**; 1-5.
- Richette P. – Effect of Hyaluronic Acid in Symptomatic Hip Osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* **2009**; 824-830.
- Smith J. – Accuracy of Sonographically Guided Intra-articular Injections in the Adult Hip. *J Ultrasound Med.* **2009**; 28:329-335.
- Webber A. – Rate of Adverse Reactions to More than 1 Series of Viscosupplementation. *Orthopedics.* **2012**; 35: 24-30.

Testo elaborato dalla relazione dell'autore presentata al 16° Incontro del Club dell'Omotossicologia, Napoli 18-19 Maggio 2013.

## Riferimento bibliografico

MILANO E. – Il ruolo del Medical Device-Hip nella terapia infiltrativa ecoguidata dell'artrosi di anca. *La Med. Biol.*, **2013**/4; 15-20.

## Autore

### Dott. Edoardo Milano

– Specialista in Medicina Fisica e Riabilitazione

S.C. Medicina Fisica e Riabilitazione  
Universitaria - Torino

A.O. Città della Salute e della Scienza  
Torino

Via San Secondo, 37  
I – 10128 Torino





CLINICAL

E. Milano

## RIASSUNTO

La spalla dolorosa (SD) è la complicanza più frequente nel paziente con emiplegia post *stroke*.

– La SD può manifestarsi nelle prime settimane dopo l'ictus (più frequentemente nei primi 3 mesi), oppure dopo 6-8 mesi dall'evento cerebrovascolare acuto (spalla dolorosa cronica).

– Abbiamo proceduto attraverso la selezione di 40 pazienti in regime di ricovero ordinario in Ospedale riabilitativo di II livello per ictus ischemico (provenienti da Ospedali per acuti - Reparto di *Stroke Unit*).

Tutti i pazienti lamentavano un dolore di spalla del lato emiplegico comparso nei primi 3 mesi dall'evento ischemico. La diagnosi di capsulite adesiva è stata formulata sia su base clinica e sintomatologica, sia attraverso RX standard ed ecografia muscolo-scheletrica.

– I pazienti sono stati suddivisi in modo *random* in 2 gruppi di trattamento (Gruppo A e Gruppo B), stratificati per età, genere ed intensità del dolore. Gli *outcome* sono stati valutati a 1, 6 e 10 mesi. Il Gruppo A veniva trattato con infiltrazione intrarticolare di Triamcinolone 40 mg 1 fiala e Ropivacaina 2% 3 ml (per un volume totale di 4 ml) a cadenza settimanale per le prime 2 settimane; il terzo trattamento veniva effettuato dopo 15 giorni dall'ultimo eseguito.

Il Gruppo B veniva trattato con infiltrazione di Guna MD-Shoulder 3 fiale (per un volume totale di 6 ml) intrarticolare (4 ml) e pericapsulare (i restanti 2 ml).

Grazie all'utilizzo di Guna MD-Shoulder è stato possibile ottenere un effetto biologico di ricondizionamento organico delle strutture anatomiche compromesse, permettendo di ottenere un risultato positivo sulla stabilizzazione dell'articolazione scapolo-omerale, sulla sua articularità e quindi sul sintomo dolore, non solo in fase precoce, ma soprattutto nelle settimane successive al trattamento, con un continuo miglioramento degli *outcome* registrati nei *follow-up*.

**PAROLE CHIAVE** DOLORE DI SPALLA, EMIPLEGIA POST *STROKE*, MD-SHOULDER

**SUMMARY:** Shoulder pain (SP) is the most frequent complication in patients with post-stroke hemiplegia.

– SP can occur as early as the first weeks after the stroke (most frequently in the first 3 months), or 6-8 months after the acute cerebrovascular event (chronic painful shoulder).

– We proceeded through the selection of 40 patients undergoing ordinary hospitalization in a Level II rehabilitation hospital for ischemic stroke (coming from acute hospitals - Stroke Unit).

All patients complained shoulder pain on the hemiplegic side that appeared in the first 3 months after the ischemic event. The diagnosis

## UTILIZZO DI MD-SHOULDER NEL TRATTAMENTO RIABILITATIVO INTEGRATO DEL DOLORE DI SPALLA IN PAZIENTI EMIPLEGICI POST *STROKE*

*MEDICAL DEVICE-SHOULDER IN THE INTEGRATED REHABILITATIVE TREATMENT OF SHOULDER PAIN IN POST-STROKE HEMIPLEGIC PATIENTS*

### INTRODUZIONE

La spalla dolorosa (SD) è la complicanza più frequente nel paziente con emiplegia da *stroke*.

La sua incidenza è molto variabile secondo gli studi clinici pubblicati in Letteratura

medico-scientifica: le stime riportano percentuali comprese tra il 16% e il 72% dei casi.

– La SD può manifestarsi già nelle prime settimane dopo l'ictus (più frequentemente nei primi 3 mesi), così come presentarsi più tardivamente, dopo 6-8

of adhesive capsulitis was made on the basis of clinical and symptomatological findings as well as standard X-ray and musculoskeletal ultrasound.

– Patients were randomly divided into 2 treatment groups (Group A and Group B), stratified by age, gender and pain intensity. Outcomes were assessed at 1, 6 and 10 months. Group A was treated with intra-articular infiltration of Triamcinolone 40 mg 1 vial and Ropivacaine 2% 3 ml (total volume 4 ml) weekly for the first 2 weeks; the third treatment was given 15 days after the last treatment.

Group B was treated with infiltration of Guna MD-Shoulder 3 vials (for a total volume of 6 ml)

intra-articularly (4 ml) and in the peri-capsule area (the remaining 2 ml). Thanks to the use of Guna MD-Shoulder it has been possible to obtain a biological effect of organic reconditioning of the compromised anatomical structures, allowing to obtain a positive result on the stabilisation of the scapulo-humeral joint, on its articularity and therefore on the pain symptom, not only in the early phase, but especially in the weeks following the treatment, with a continuous improvement of the outcomes recorded in the follow-ups.

**KEY WORDS:** SHOULDER PAIN, POST-STROKE HEMIPLEGIA, MD-SHOULDER



FIG. 1

**PROM (Passive Range of motion)**  
– Libertà articolare passiva.

Valori assoluti.

ABD = Abduzione  
RE = Rotazione esterna  
FLEX = Flessione anteriore

PROM – PASSIVE RANGE OF MOTION			
		GRUPPO A	GRUPPO B
T0	ABD	120	122
	RE	94	93
	FLEX	35	34
T1	ABD	130	125
	RE	110	98
	FLEX	50	40
T2	ABD	131	135
	RE	100	100
	FLEX	54	55
T3	ABD	125	140
	RE	100	120
	FLEX	45	60

mesi dall'evento cerebrovascolare acuto (spalla dolorosa cronica).

Proprio per questo motivo la SD è una complicanza che può condizionare il trattamento riabilitativo neuromotorio del paziente e limitare in modo anche importante il recupero funzionale finalizzato allo svolgimento delle attività quotidiane.

Secondo gli studi consultati la SD è più frequente **1)** nei cerebrolesesi destri, **2)** nei soggetti con spasticità Ashworth > 1,

**3)** nell'ictus ischemico, **4)** nel genere femminile e **5)** nei pazienti anziani.

– L'eziopatogenesi del dolore di spalla del paziente emiplegico non è ben conosciuta.

Alla fine degli anni Cinquanta del secolo scorso, Basmajian & Bazant hanno attribuito l'origine del dolore di spalla dell'emiplegico alla **sublussazione dell'articolazione gleno-omeroale (SGO)**.

– Questa ipotesi, meglio conosciuta co-

me "Teorema di Basmajian", ha portato molti riabilitatori ad utilizzare ortesi in grado di contrastare la sublussazione. Negli anni Novanta alcuni autori hanno, tuttavia, espresso alcune perplessità in merito alla "responsabilità" della SGO nel dolore di spalla dell'emiplegico, ritenendo che la loro seppur frequente associazione possa non necessariamente significare l'esistenza di una relazione causa-effetto.

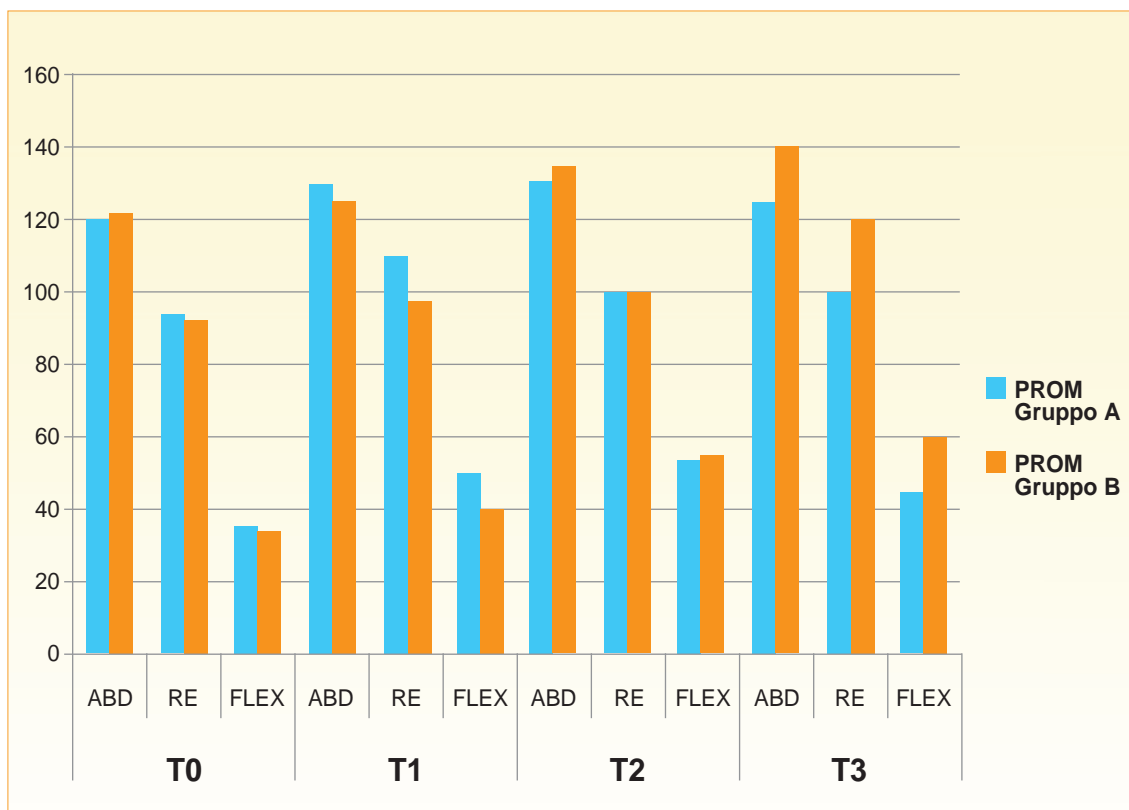
– Attualmente la Letteratura è concorde nell'identificare essenzialmente tre possibili cause:

- 1) Patologie dei Tessuti molli periarticolari della SGO: lesione della cuffia dei rotatori, tendinopatia dei muscoli della cuffia dei rotatori (più frequentemente dei mm. sovraspinato, sottoscapolare e bicipite omerale), sublussazione scapolo-omeroale e **capsulite adesiva** (la più frequente).
- Di certo queste cause sono conseguenze dello squilibrio funzionale dei muscoli agonisti ed antagonisti del cingolo scapolo-omeroale e – conseguentemente – del sovraccarico articolare a cui è sottoposta la spalla nel corso dell'evoluzione cli-

FIG. 2

**PROM (Passive Range of motion)**  
– Libertà articolare passiva.

– Istogrammi secondo i valori esposti in Fig. 1.





nica post *stroke*, dal passaggio dalla fase di flaccidità muscolare a quella di ipertono;

- 2) CRPS (*Complex Regional Pain Syndrome*, NdR), Sindrome dolorosa regionale complessa;
- 3) Dolore centrale (*Central Hypersensitivity*): in questo caso il danno cerebrale ha spesso una precisa localizzazione visualizzabile in Risonanza Magnetica (talamo, gangli della base, angolo ponto-cerebellare, bulbo).

Identificare con precisione la causa della SD è spesso piuttosto complicato perché, in base al danno cerebrale, il paziente può presentare un quadro neurologico anche molto complesso con compromissione cognitiva, motoria e verbale con afasia. Inoltre, frequentemente i segni clinici e la sintomatologia sono piuttosto generici e difficilmente correlabili ad un'unica eziologia.

Occorre anche rammentare che non raramente la complessità clinica dei casi di SD può essere dovuta al sovrapporsi di più concause.

– In Letteratura vengono riportati come fattori che possono influenzare la comparsa e l'evoluzione della SD la presenza di un grave danno motorio (secondo la *Daniels Scale*), di alterazione importante del tono muscolare sia nella fase di flaccidità sia in quella di ipertonia, e

di disturbi del linguaggio (indice di compromissione cognitiva).

Il trattamento convenzionale, non sempre soddisfacente nella pratica clinica e spesso condizionato dal fatto che questi pazienti sono molto fragili, prevede la prescrizione ed utilizzo di **1**) ortesi di arto superiore, **2**) terapia farmacologica antalgica, antinfiammatoria e miorilassante centrale, **3**) terapia infiltrativa peri-intrarticolare con derivato cortisonico e **4**) adeguato protocollo riabilitativo neuromotorio, eventualmente con **5**) associazione della terapia fisica antalgica e stimolazione elettrica funzionale (FES).

La ricerca per ottimizzare un trattamento conservativo riabilitativo nella SD post *stroke* da eziopatogenesi essenzialmente

muscolo-scheletrica (capsulite adesiva) che tenesse conto di tutte le strutture anatomiche coinvolte, ha consentito di formulare alcune considerazioni.

L'utilizzo di dispositivi medici iniettabili a base di collagene suino (*Medical Device*) consente un più efficace e specifico posizionamento *in loco* del collagene, con la funzione di veicolazione e di stabilizzazione.

– Questo permette di rimpiazzare, rinforzare, strutturare e proteggere (barriera di adesione) cartilagini, tendini, legamenti e capsule articolari, migliorando l'assetto delle fibre collagene e di tutte le strutture anatomiche in cui esso è contenuto, e quindi di fornire un supporto meccanico al Distretto anatomico interessato.

WBS – DOLORE DIURNO E NOTTURNO			
		GRUPPO A	GRUPPO B
T0	N	4,2	3,5
	D	7,1	6
T1	N	3,5	3
	D	4,2	5,2
T2	N	2,1	2,1
	D	4	4
T3	N	2,3	2,1
	D	6	3,2

FIG. 3

WBS (*Wong-Baker Scale*)  
– Valori assoluti.

N – Notturmo  
D – Diurno

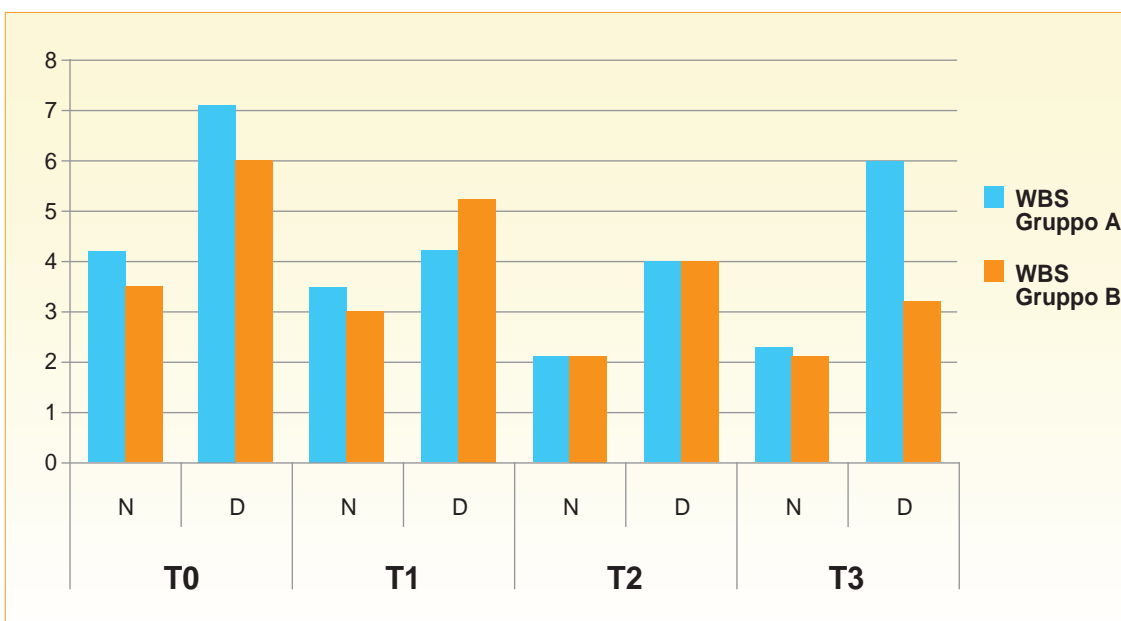


FIG. 4

WBS (*Wong-Baker Scale*)

– Istogrammi secondo i valori esposti in Fig. 3.

N – Notturmo  
D – Diurno



## MATERIALI E METODI

Pertanto, la nostra ipotesi di lavoro è stata che un trattamento infiltrativo con **Guna MD-Shoulder** avrebbe potuto ricondizionare la struttura anatomica compromessa e migliorare la stabilità della spalla; un trattamento "combinato" può migliorare gli *outcome* riabilitativi funzionali e/o produrre un controllo migliore sul dolore in fase subacuta, nonché condizionare positivamente la progressione della patologia (minor frequenza degli episodi di ri-acutizzazione).

– Abbiamo proceduto attraverso la selezione di **40 pazienti** in regime di ricovero ordinario in Ospedale riabilitativo di II livello per ictus ischemico (provenienti da Ospedali per acuti - Reparto di *Stroke Unit*).

Tutti i pazienti lamentavano un dolore di spalla del lato emiplegico comparsa nei primi 3 mesi dall'evento ischemico (la comparsa di SD dopo 3 mesi è sostenuta più frequentemente da un dolore centrale o CRPS).

La diagnosi di capsulite adesiva è stata formulata sia su base clinica e sintomatologica, sia attraverso RX standard ed ecografia muscolo-scheletrica.

– I pazienti sono stati suddivisi in modo *random* in **2 gruppi** di trattamento (**Gruppo A** e **Gruppo B**), stratificati per età, genere ed intensità del dolore (*Wong-Baker Scale*). Gli *outcome* sono stati valutati a 1, 6 e 10 mesi.

– Criteri di inclusione: pazienti F e M di età compresa tra 55 e 75 anni con ictus ischemico recente; diagnosi clinica e strumentale di SD del lato emiplegico per capsulite adesiva, da meno di 3 mesi dall'evento ischemico cerebrale; WBS (*Wong-Baker Scale*) > 5, senza assunzione di FANS, cortisonici e oppiacei.

– Criteri di esclusione: in anamnesi remota episodi di SD da patologie muscolo-scheletriche; pregressa frattura di spalla e gomito; Artrite reumatoide; diagnosi attuale di rottura della cuffia dei

rotatori e di tendinopatie calcifiche; episodi di sublussazione di spalla durante la fase di flaccidità muscolare; comorbilità importante (CIRS 4); Malattia di Parkinson; demenza (valutata con il *Mini-Mental State Examination*); importante danno neurologico (*emineglect\**, disturbi del linguaggio, ipertono muscolare Ashworth > 3, severo danno motorio residuo secondo la *Daniels Scale*); utilizzo di farmaci anticoagulanti (warfarin o NAO); utilizzo nell'ultimo mese di farmaci oppiacei o derivati cortisonici; trattamento infiltrativo intra-periarticolare di spalla negli ultimi 3 mesi.

Entrambi i gruppi di trattamento (A e B) prevedevano lo stesso trattamento protocollore rieducativo multidisciplinare (PDTA interaziendale) incentrato sul trattamento neuromotorio (mobilitazione dell'arto paretico, facilitazione del reclutamento attivo delle unità neuromuscolari, inibizione dell'ipertono muscolare e coordinazione dell'attività inibitoria ed eccitatoria dei muscoli agonisti-antagonisti durante l'esecuzione dei diversi compiti motori), presa in carico neuropsicologica per la stimolazione delle afferenze cognitivo-motorie, educazione ergonomica e terapia occupazionale per il recupero delle attività quotidiane e lavorative.

Il trattamento rieducativo multidisciplinare durante i 60 giorni di ricovero ordinario veniva svolto nell'arco temporale quotidiano di 3 ore.

Successivamente il paziente cambiava *setting* riabilitativo passando ad un trattamento ambulatoriale quotidiano della durata di circa un'ora, per un totale di 10 sedute.

• Entrambi i gruppi di trattamento (A e B) venivano – inoltre – sottoposti a trattamento infiltrativo ecoguidato (*Clarius Ultrasound* portatile sonda lineare).

\* **NdR. *Emineglect***: Deficit clinici come scarsa esplorazione visiva sinistra, valutazione imprecisa del punto medio di una linea, ipocinesi dell'arto sinistro e anosognia. Tali deficit derivano principalmente da lesione cerebrale destra.

Il **Gruppo A** veniva trattato con infiltrazione intrarticolare di **Triamcinolone 40 mg** 1 fiala e **Ropivacaina 2%** 3 ml (per un volume totale di 4 ml) a cadenza settimanale per le prime 2 settimane; il terzo trattamento veniva effettuato dopo 15 giorni dall'ultimo eseguito.

Il **Gruppo B** veniva trattato con infiltrazione di **Guna MD-Shoulder** 3 fiale (per un volume totale di 6 ml) intrarticolare (4 ml) e pericapsulare (i restanti 2 ml).

Sono stati quindi indagati come *outcome* clinici e funzionali **1**) il dolore notturno e diurno (**WBS**); **2**) il ROM passivo (**PROM**) della spalla dell'arto paretico in flessione anteriore (**FLEX**), abduzione (**ABD**) e rotazione esterna (**RE**) (utilizzando un goniometro) oltre alla registrazione del consumo di FANS durante il periodo di *follow-up* (**FIGG. 1-4**).

► Dai risultati ottenuti è possibile concludere che nel protocollo riabilitativo multidisciplinare neuromotorio per pazienti colpiti da ictus ischemico il trattamento infiltrativo ecoguidato ha un ruolo decisivo quando la complicanza nota come SD, di prevalente eziologia muscolo-scheletrica (capsulite adesiva), si manifesta in fase precoce.

Ovviamente tanto maggiore è il danno neurologico residuo e più tardiva è la comparsa della complicanza, tanto minore risulterà efficace il trattamento infiltrativo ecoguidato perché altre cause non muscolo-scheletriche (CRPS e sensibilizzazione centrale) andranno a sostenere la sintomatologia algica.

## CONSIDERAZIONI

Il trattamento infiltrativo con derivato cortisonico è risultato sicuramente efficace in fase iniziale, sia sul dolore sia sulla articularità passiva della spalla, per poi perdere il proprio effetto benefico nel tempo.

D'altra parte, è ben noto in Letteratura l'effetto "tossico" del derivato cortisonico sui Tessuti biologici a prevalente



componente collagenica.

Inoltre, l'utilizzo di questi farmaci risulta potenzialmente pericoloso quando impiegati su una popolazione fragile come quella oggetto di questo studio.

In circa metà dei casi sono stati registrati effetti indesiderati quali rialzi pressori, comparsa di cefalea ed eritema al volto. Ovviamente questo trattamento non è stato proposto ai diabetici o a individui con scarso controllo glicemico.

– Diversamente, il trattamento infiltrativo con Guna MD-Shoulder non ha fatto registrare alcuna reazione avversa, risultando – quindi – assolutamente sicuro.

Grazie all'utilizzo di Guna MD-Shoulder è stato possibile ottenere un effetto biologico di ricondizionamento organico delle strutture anatomiche compromesse, unitamente ad un effetto di distensione idraulica legata al volume di prodotto infiltrato, permettendo di ottenere un risultato positivo sulla stabilizzazione dell'articolazione scapolo-omerale, sulla sua articularità e quindi sul sintomo dolore, sia diurno sia notturno, non solo in fase precoce, ma soprattutto nelle settimane successive al trattamento, con un continuo miglioramento degli *outcome* registrati nei *follow-up*.

Ovviamente tutto questo ha consentito di svolgere con miglior profitto da parte del paziente il trattamento riabilitativo neuromotorio proposto.

Il trattamento infiltrativo con MD-Shoulder, inoltre, sembra meglio controllare la progressione della patologia di spalla, riducendo la frequenza delle riacutizzazioni nel tempo (controllo del *network* citochinico pro-infiammatorio).

– Sarà necessario nei prossimi mesi confermare i risultati ottenuti ampliando il campione in studio e, in particolare, cercare di individuare il *timing* corretto per gli ulteriori trattamenti infiltrativi all'interno di un progetto riabilitativo individuale (trattamento di mantenimento). ■

## Letteratura

- Basmajian J., Bazant F. – Factors preventing downward dislocation of the adducted shoulder joint. An electromyographic and morphological study. *J. Bone Joint Surg Am.*, **1959** Oct.
- Feninno D., Bonacina A. – Associazione di Collagen MDs e CHELT terapia nel dolore osteo-articolare di spalla e di ginocchio. *La Med. Biol.* **2017**/2; 37-42.
- Guna Collagen Medical Devices. Il trattamento iniettivo delle affezioni osteo-artro-mio-fasciali. Dipartimento Scientifico & Medico Guna S.p.a. Settembre **2018**.
- Hun Jang M. *et Al.* – Effect of Intra-articular Hyaluronic Acid Injection on Hemiplegic Shoulder Pain After Stroke. *Ann. Rehabil. Med.* 40 (5): 835-844; **2016**.
- Lingren I., Brogardh C. – Post stroke shoulder pain and its association with upper extremity sensorimotor function, daily hand activities, perceived participation, and live satisfaction. *PM & R.* **2014**; 6; 781-789.
- Martinez-Calderon J. *et Al.* – The role of psychological factors in the perpetuation of pain intensity and disability in people with chronic shoulder pain: a systematic review. *BMJ Open.* **2018** Apr 13;8(4): e020703.
- 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.
- Milani L. – I Guna Collagen Medical Devices 10 anni dopo. Analisi ragionata di 2 recenti importanti ricerche e *update* della Letteratura. *La Med. Biol.* **2019**/2; 3-18.
- Nestorova R. *et Al.* – Bulgarian experience with injectable Collagen Guna Medical Devices in Shoulder periartthritis. *Physiological Regulating Medicine* **2020**; 9-16.
- Randelli F. *et Al.* – The Collagen-Based Medical Device MD-Tissue Acts as a Mechanical Scaffold Influencing Morpho-Functional Properties of Cultured Human Tenocytes. *Cells*, **2020**, 9, 2641: doi 10.3390/cells9122641.
- Soo Hoo J. *et Al.* – Central Hypersensitivity in chronic hemiplegic shoulder pain. *Am J Phys Med Rehabil.* **2013**; 92(1); 1-13.
- Torres-Parada M. *et Al.* – Post stroke shoulder pain subtypes classifying criteria: towards a more specific assessment and improved physical therapeutic care. *Braz. J. Physical Therapy* **2020**; 24 (2); 124-134.
- Wu T. *et Al.* – The application of sonography in shoulder pain evaluation and injection treatment after stroke: a systematic review. *J. Phys Ther. Sci.* 27: 3007-3010; **2016**.
- Zhu Y. *et Al.* – Pain management of hemiplegic shoulder pain post stroke in patients from Nanjing, China. *Neural Regen Res.* **2013**, Sep 5; 8 (25): 2389-2398.

## Riferimento bibliografico

MILANO E. – Utilizzo di MD-Shoulder nel trattamento riabilitativo integrato del dolore di spalla in pazienti emiplegici post *stroke*. *La Med. Biol.*, **2021**/1; 25-29.

## autore

### Dott. Edoardo Milano

– Specialista in Medicina Fisica e Riabilitazione

– Direttore S.C. Medicina Fisica e Riabilitazione, Presidio Sanitario San Camillo - Torino

Strada Comunale Santa Margherita, 136  
I – 10131 Torino



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



## EFFICIENZA DELLE INIEZIONI DI COLLAGENE GUNA MD IN PAZIENTI CON GONARTROSI, SOTTOPOSTI A VALUTAZIONE CLINICA ED ECOGRAFICA

### OBIETTIVO

Il presente studio è stato concepito per esaminare l'efficacia delle iniezioni dei dispositivi medici a base di collagene **GUNA MD-KNEE + GUNA MD-MATRIX** sul dolore e sulla funzionalità quotidiana nell'osteoartrosi del ginocchio sintomatica, al III-IV stadio radiologico secondo Kellgren.

L'ecografia ad alta frequenza è una tecnica di imaging approvata per la diagnosi dell'edema articolare e il monitoraggio della terapia.

### METODI

Abbiamo esaminato **25 pazienti** di età compresa fra 62 e 79 anni.

I criteri di inclusione e di esclusione sono elencati nella **TAB. 1**.

#### CRITERI DI INCLUSIONE

1. Gonartrosi al III-IV stadio radiologico secondo Kellgren
2. Edema articolare, comprovato mediante ecografia
3. VAS del dolore >25 mm
4. Indice algofunzionale di Lequesne >7

#### CRITERI DI ESCLUSIONE

1. Malattie infiammatorie articolari
2. Malattie autoimmuni
3. Gotta
4. Patologie maligne
5. Pregressi traumi o interventi chirurgici al ginocchio
6. Trattamento concomitante con condroprotettori
7. Supporto fisioterapico

TAB. 1

Tutti i pazienti sono stati valutati clinicamente mediante esame articolare, nonché mediante esame radiografico ed ecografico del ginocchio. I pazienti hanno compilato alcuni questionari prima del trattamento; a 60 e 90 giorni dall'inizio del trattamento sono state eseguite una valutazione del dolore a riposo utilizzando una scala visuo-analogica (VAS) a 10 punti, una valutazione del dolore durante il movimento del ginocchio secondo una VAS a 10 punti, una valutazione dell'indice di Lequesne per la gonartrosi (indice algofunzionale) e una valutazione dell'efficacia del trattamento secondo il giudizio del paziente e del medico.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a esame ecografico di entrambe le ginocchia utilizzando lo scanner Mindray M5 (Cina) con sonda lineare multifrequenza (7,5-10 MHz) all'inizio e a 30 giorni dalla fine del trattamento. Abbiamo applicato **a livello periarticolare** GUNA MD-Knee + GUNA MD-Matrix, 10 fiale secondo il seguente schema: 2 applicazioni a settimana per le prime 2 settimane e 1 applicazione a settimana per le 6 settimane successive in un unico ciclo di trattamento di 8 settimane.

### ANALISI STATISTICA

Per l'elaborazione statistica dei dati e la creazione di grafici è stato utilizzato il pacchetto IBM SPSS Statistics 19.

Abbiamo usato statistiche descrittive ed eseguito un'analisi con osservazioni ripetute (analisi per misure ripetute).

### RISULTATI

#### – VAS a 10 punti

Alla fine del ciclo di trattamento (60 giorni), il punteggio medio relativo al dolore a riposo è diminuito di circa tre volte e tale effetto si è mantenuto anche dopo il trattamento (**FIG. 1**). Il punteggio medio relativo al dolore durante il movimento si è ridotto di quasi due volte alla fine del trattamento e ha continuato a diminuire a 30 giorni dalla fine del ciclo (**FIG. 2**).



FIG. 1



FIG. 2

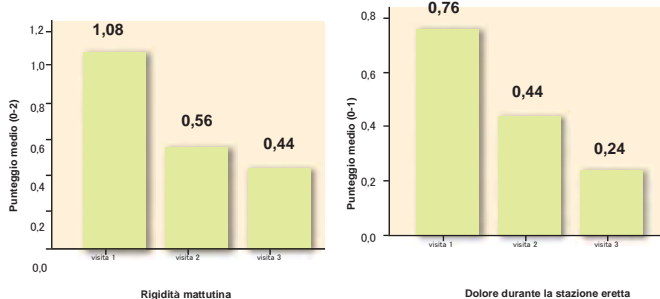


– **Indice algofunzionale di Lequesne**

Abbiamo osservato miglioramenti in tutti gli indicatori dell'indice, ma i più significativi sono i seguenti:

– La **rigidità mattutina** è diminuita di più di due volte alla fine del ciclo di trattamento e tale effetto si è mantenuto per 30 giorni dopo la terapia (**FIG. 3**).

– Il punteggio medio relativo al **dolore durante la stazione eretta** si è ridotto di tre volte alla terza visita, condotta 90 giorni dopo l'inizio del trattamento (**FIG. 4**).

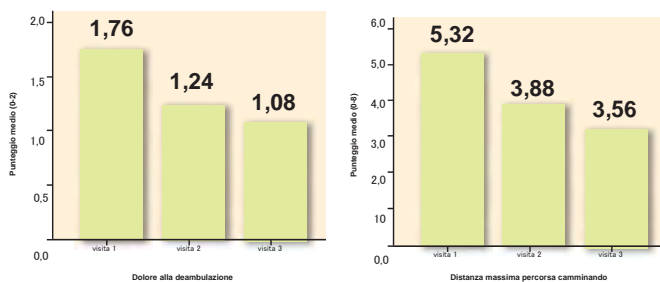


**FIG. 3**

**FIG. 4**

– Il punteggio medio per il **dolore alla deambulazione** alla terza visita è diminuito di 1,5 volte rispetto al basale (**FIG. 5**).

– Il punteggio medio per la **distanza massima percorsa camminando** alla terza visita si è ridotto di 1,5 volte rispetto al basale. Questo significa che l'effettiva distanza percorribile dal paziente grazie al trattamento con GUNA MD-Knee e GUNA MD-Matrix è aumentata di circa 1,5 volte (**FIG. 6**).



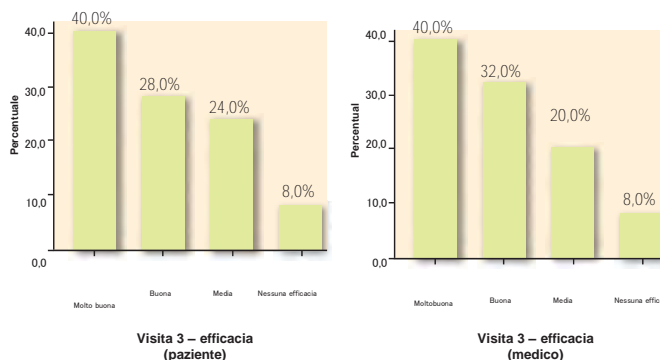
**FIG. 5**

**FIG. 6**

– **Non sono stati osservati effetti indesiderati legati alle iniezioni di collagene.**

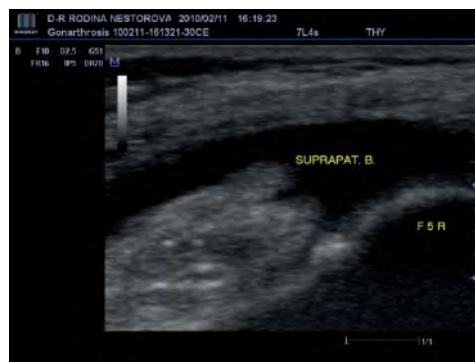
– **Edema articolare, valutato mediante ecografia:**

Presentiamo alcune immagini ecografiche del ginocchio prima del trattamento con GUNA MD-Knee e GUNA MD-Matrix e dopo 30 giorni (**FIGG. 7a, b; 8a, b**).



**FIG. 10**

**FIG. 11**



**Fig. 7a**

Prima del trattamento, la borsa sovrarotulea era ipertrofica e gonfia.



**Fig. 7b**

Marcata riduzione dell'edema dopo il trattamento.



**Fig. 8a**

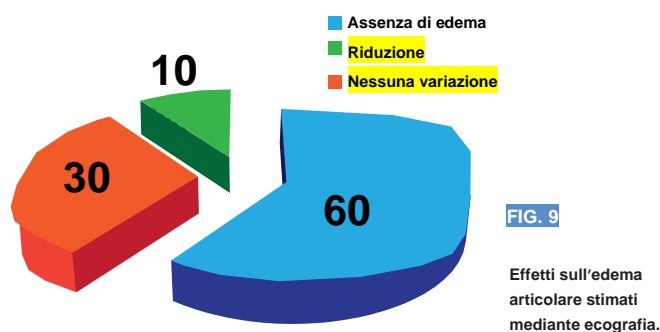
Edema nello spazio articolare (accesso laterale) prima del trattamento.



**Fig. 8b**

Assenza di edema dopo il trattamento.

La valutazione ecografica dell'edema del ginocchio, condotta 30 giorni dopo il trattamento con GUNA MD-Knee + GUNA MD-Matrix, dimostra che il 60% dei pazienti non presentava edema e il 30% ha avuto una riduzione (**FIG. 9**).



### Efficacia del trattamento secondo il paziente e il medico

Le valutazioni di paziente e medico relativamente all'efficacia del trattamento con i dispositivi medici iniettabili a base di collagene GUNA MD effettuate i giorni 60 e 90 corrispondono e la maggior parte dei giudizi rientra nella categoria "molto buona".

Le **FIGG. 10 e 11** dimostrano l'effetto del trattamento alla visita 3 (giorno 90). Il giudizio sull'efficacia del trattamento rientra nelle categorie "molto buona" e "buona" per il 68% dei pazienti e il 72% dei medici.

## CONCLUSIONI

1. La somministrazione periarticolare di GUNA MD-Knee e GUNA MD-Matrix nella gonartrosi al III-IV stadio radiologico migliora lo stato del ginocchio e quindi la qualità di vita dei pazienti grazie a:
  - \* una riduzione statisticamente significativa del dolore a riposo e durante il movimento;
  - \* un miglioramento statisticamente significativo di tutti gli indicatori dell'indice algofunzionale di Lequesne;
  - \* un miglioramento dello stato edematoso nel 90% dei casi, comprovato mediante ecografia.
2. L'efficacia dei GUNA MD si mantiene anche dopo l'interruzione del trattamento.
3. I prodotti hanno un profilo di sicurezza molto buono.
4. Il giudizio sull'efficacia del trattamento rientra nelle categorie "molto buona" e "buona" per il 68% dei pazienti e il 72% dei medici.
5. L'ecografia continua a essere una tecnica comprovata per la valutazione dell'edema articolare e per il monitoraggio della terapia.

*Abstract presentato in occasione di  
9<sup>th</sup> Central European Congress of Rheumatology (CECR 2012)  
3<sup>rd</sup> Annual Meeting of the Polish Rheumatologists  
1-3 settembre 2012, Cracovia, Polonia*

Autore principale

**Dr. R. Nestorova, MD**  
- Centro reumatologico Santa Irina  
Sofia, Bulgaria





M. Ottaviani

## RIASSUNTO

Il collagene è la principale proteina strutturale extracellulare presente nei Tessuti connettivo ed osseo della maggior parte degli animali. Nell'uomo la sua sintesi inizia a diminuire mediamente intorno al 50° anno di età, con la conseguente evoluzione verso quadri di degenerazione cartilaginea e tendinea e l'inevitabile sviluppo di artrosi e tendinopatie. Dal momento che queste forme degenerative sono assai frequenti e sfociano spesso in quadri sintomatologici le cui principali caratteristiche sono dolore e rigidità articolare, ben si comprende l'importanza di poter disporre di strumenti terapeutici che consentano al medico non solo di limitare questa evoluzione degenerativa, ma anche, in determinati casi, di indurre la regressione di tali processi.

Questo lavoro nasce dall'osservazione di 257 pazienti affetti da patologie articolari e tendinee di frequente riscontro nella pratica clinica, tutti trattati mediante la somministrazione intra- e peri-articolare esclusivamente con i *Collagen Medical Devices*.

I dati sono stati rilevati attraverso Questionari di autovalutazione validati dall'O.M.S. che hanno consentito di evidenziare una significativa efficacia di questi presidi nel circoscrivere i problemi di degenerazione articolare e tendinea.

## PAROLE CHIAVE

**COLLAGEN MEDICAL DEVICE, COLLAGENE, ARTROSI, TENDINOPATIA, DOLORE**

**SUMMARY:** Collagen is the main extracellular structural protein which is to be found in Connective Tissue and Bone Tissue of most animals. In humans aged about 50 years its synthesis begins to reduce, with the consequent cartilage and tendon degeneration and the unavoidable development of osteoarthritis and tendonitis.

Since these degenerative pathologies are very frequent and evolve in pain and joint stiffness, it is of extreme importance to have tools helping the Medical Doctors not only to limit this degenerative evolution, but also, in certain cases, to induce its regression.

This study was conducted on 257 patients with joint and tendon disorders (Impingement Syndrome, Shoulder Tendinopathy, Hip Arthritis, Knee Arthritis, Rizoartrosis, Achilles Tendinopathy) frequently reflected in clinical evidence, such as pain and joint stiffness; they were all treated exclusively with local injections of Collagen Medical Devices. The data were collected through self-assessment Scales, validated by W.H.O., and the results have underlined a significant usefulness of the Collagen MD in containing the problems of degeneration of the articular Apparatus.

**KEY WORDS:** COLLAGEN MEDICAL DEVICE, COLLAGEN, OSTEOARTHRITIS, TENDON DEGENERATION, PAIN

## TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE ARTICOLARI CON COLLAGEN MEDICAL DEVICES – STUDIO CLINICO SU 257 PAZIENTI

### TREATMENT OF THE ARTICULAR PATHOLOGIES WITH COLLAGEN MEDICAL DEVICES

#### – CLINICAL STUDY IN 257 PATIENTS

#### INTRODUZIONE

Il collagene è una glicoproteina caratterizzata da una struttura in cui si ripete un **modulo base** semplice: più molecole di collagene si uniscono a formare una fibrilla collagene; questa unione avviene con la modalità di "slittamento" di ogni singola molecola su quella superiore pari ad  $\frac{1}{4}$  della propria lunghezza.

Si viene così a costituire una sorta di *muro* in cui i singoli mattoni costitutivi sono sfasati tra loro in modo da produrre una notevole resistenza sia nei confronti delle forze tangenziali incidenti, sia nei confronti delle forze perpendicolari incidenti (FIG. 1).

– Questa caratteristica disposizione fornisce alla struttura collagenica una notevole robustezza in termini di **resisten-**

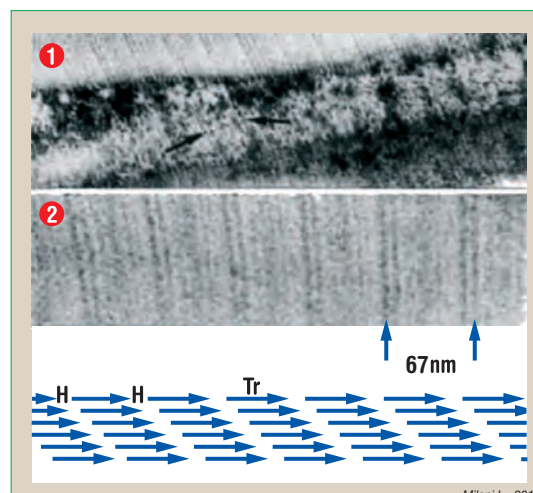


FIG. 1

**Struttura del collagene.**

**1: Zuccheri legati al collagene.**

**Correlazione dello zucchero (precipitazioni nere) alla periodicità delle fibrille collagene** (ME 112.000X);

**2: Sezione di fibrilla collagene**

(ME 240.000X).

**Un ciclo di 67 nm (670 Å) si forma sulla base di molecole di collagene ogni volta slittate di  $\frac{1}{4}$  della propria lunghezza.**

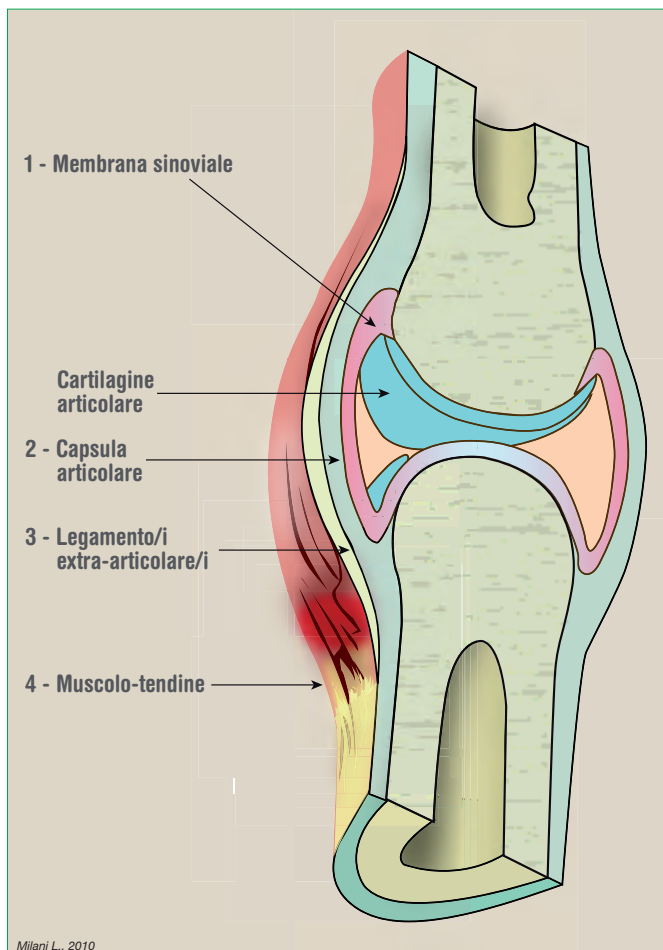
– In Milani L. Voce bibliografica 8.



FIG. 2

**Apparato di Contenzione Extra-articolare.**

– Da Milani L. Voce bibliografica 8.



re, tendini e muscoli; il Comparto Intra-Articolare è costituito da legamenti (solo per le articolazioni di ginocchio e anca) e da cartilagine articolare (FIG. 2).

Una delle cause più importanti di dolore distrettuale articolare è la **lassità** delle strutture di stabilizzazione intra- ed extra-articolari; i sistemi di contenimento lassi producono **ipermobilità articolare**, soprattutto in direzioni ed angolature non fisiologiche che da un lato usurano precocemente ed ulteriormente i sistemi di contenimento stessi, e dall'altro operano verso una progressiva degenerazione cartilaginea.

Il supporto meccanico fornito dal collagene rappresenta un'efficace impalcatura naturale di sostegno.

Nell'uomo la biosintesi di collagene inizia a ridursi dai 55-60 anni di vita (FIG. 3); da quest'età si assiste al deperimento quantitativo e qualitativo delle strutture articolari.

In particolare, per quanto concerne l'Apparato locomotore, le superfici cartilaginee si assottigliano e degenerano sviluppando artrosi, mentre le strutture tendinee e legamentose diventano meno elastiche e vanno incontro a quadri di tendinosi e tendinopatie di vario grado.

Spesso nelle patologie dell'Apparato locomotore, l'evidenza diagnostica strumentale (Rx, ecografia, ecc.) non corrisponde a quella clinica.

– Già nel 1954 Lucherini e Coll. distinguevano tra Artrosi STATO e Artrosi MALLATTIA.

Col termine **Artrosi Stato** si intende il fisiologico quadro di invecchiamento articolare età-correlato; si tratta di una condizione parafisiologica che non determina alcun quadro clinico e che viene spesso riscontrata occasionalmente nell'ambito di un'indagine strumentale effettuata per altri motivi (es. traumatismo).

Tuttavia, quando l'artrosi dà segno di sé provocando i caratteristici sintomi d'e-

za, **estensibilità ed incomprimibilità**, ma al tempo stesso vengono assicurate **plasticità, flessibilità, possibilità di torsione e grande resistenza** al carico.

Quasi tutte le articolazioni, per essere funzionali, devono possedere due caratteristiche apparentemente contrastanti: **stabilità e mobilità**.

I sistemi di **stabilizzazione articolare** sono rappresentati da strutture che definiscono il **Comparto Extra-articolare** ed il **Comparto Intra-articolare**; il collagene è abbondantemente presente in entrambe queste strutture.

– Il Comparto Extra-articolare è rappresentato da legamenti, capsula articola-

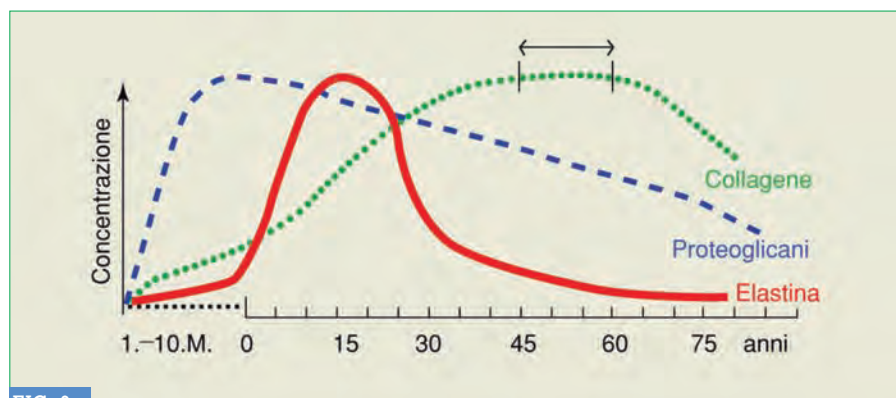


FIG. 3

**Biosintesi di collagene, proteoglicani ed elastina correlati all'età.**

– In Heine H., modificato da Milani L. Voce bibliografica 8.



sordio, quali *stiffness* ed algie articolari, allora si parla di Artrosi Malattia.

Gli osteofiti sono proliferazioni irregolari del Tessuto osseo, a forma di becco o di cresta, che si formano in prossimità di articolazioni alterate da processi patologici di varia natura, ma soprattutto in caso di artrosi; la loro presenza può comportare disturbi di vario tipo, con limitazione dei movimenti dell'articolazione o compressione e irritazione delle strutture vicine, particolarmente i rami nervosi o le inserzioni tendinee.

Gli osteofiti rappresentano il tentativo che il Tessuto osseo attua per ampliare la superficie dei capi articolari, laddove questi sono degenerati dall'artrosi, nel tentativo di stabilizzare l'articolazione (FIG. 4).

Spesso – inoltre – si rinvencono quadri ecografici o di *imaging* RMN in cui si evidenziano lesioni tendinee anche complete o multiple, pur in presenza di una sintomatologia scarsa o nulla; d'altro canto, esistono situazioni in cui l'integrità tendinea coincide con un quadro algico e di impotenza funzionale molto accentuata.

Per quanto riguarda il sotto-Apparato tendineo-legamentoso, possiamo distinguere dal punto di vista anatomo-patologico tra tendiniti o tenosinoviti, tendinosi e lesioni tendinee di vario grado.

– Le tendiniti o tenosinoviti sono quadri infiammatori del tendine ed, eventualmente, della sua guaina, in presenza o meno di versamento peritendineo; possono essere conseguenza sia di un evento traumatico, sia di un sovraccarico funzionale.

Quando in un quadro di flogosi iniziano i processi riparativi dell'elemento colpito, il tessuto cicatriziale che si forma è un connettivo privo delle caratteristiche di elasticità e di resistenza tipiche del tendine nativo; ciò rende la struttura più esposta a rischi di rottura parziale o completa.

– Per questo motivo, un processo infiammatorio a carico di una struttura

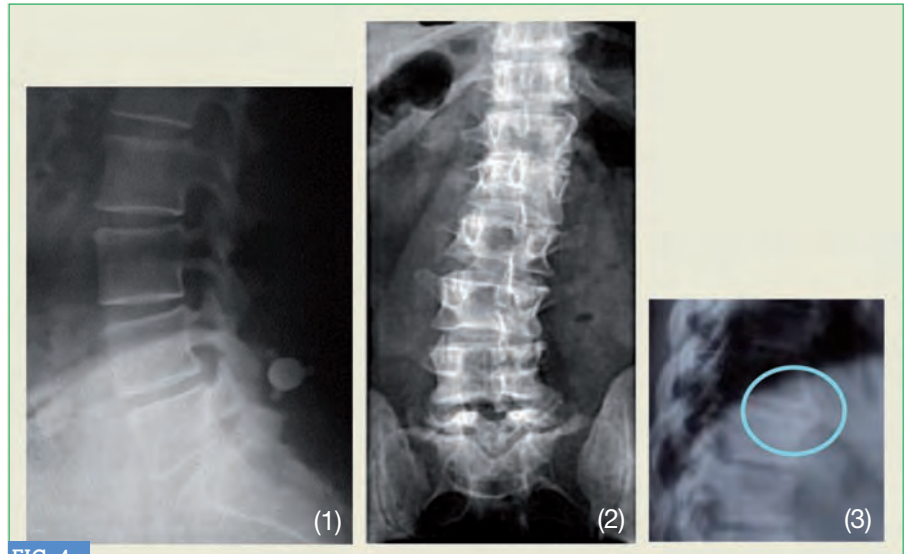


FIG. 4

Quadro Rx della colonna L-S di un individuo gravemente lombalgico senza alterazioni scheletriche artrosiche (1); di una colonna L-S con importanti segni radiologici di degenerazione artrosica (2) in paziente asintomatico; osteofiti (3).

tendineo-legamentosa non va sottovallutata, ma – piuttosto – tenuto sotto stretto controllo ed arginato quanto prima.

Anche sulla base della nostra esperienza, possiamo sicuramente affermare che non sempre l'evidenza clinica e quella diagnostica coincidono.

In Italia l'artrosi rappresenta il **72,6%** delle malattie reumatiche ed è responsabile del **70%** dei casi di dolore cronico.

L'approccio terapeutico possibile nei confronti dell'artrosi, così come della patologia tendinea, può essere di vario tipo:

- educativo
- farmacologico
- riabilitativo
- chirurgico.

L'approccio educativo è rappresentato dal miglioramento dello stile di vita che comprende interventi di educazione sanitaria, l'impiego di tutori laddove necessari ed un eventuale calo ponderale.

I farmaci convenzionali impiegati nel trattamento dell'artrosi e delle tendinopatie (FANS, COXIB, Paracetamolo, Steroidi, Oppioidi) hanno azione sintoma-

tica e vengono impiegati sia a livello sistemico sia localmente (es. infiltrazioni steroidee intra-articolari).

Esistono alcuni altri medicinali, la cui reale efficacia non viene riconosciuta da tutti gli Autori, che produrrebbero una lenta azione di condroprotezione: si tratta di glucosamina-solfato, condroitin-solfato ed acido ialuronico.

È indubbio che l'impiego locale e – quindi – mediante infiltrazione intra-articolare dell'acido ialuronico amplifichi la sua efficacia; il trattamento – in questo caso – viene definito "visco-supplementazione" e determina un effetto lubrificante ed ammortizzante.

Fino a non molti anni fa l'artrosi veniva considerata una malattia degenerativa progressiva; successivamente, con l'impiego degli "Integratori cartilaginei", è iniziata una campagna preventiva nei confronti della progressione dell'artrosi. – Da qualche anno la *Low Dose Medicine* consente di affermare che l'artrosi possa essere considerata un processo reversibile, almeno parzialmente.

In considerazione del continuo aumento dell'età media della popolazione è evidente che poter disporre di strumenti in grado di mantenere elevati gli standard qualitativi della vita nonostante il *chrono-aging* rappresenti un'importante conquista.



Localizzazione	M	F	Numero totale	Età media anni	Range anni
SPALLA e ARTO SUPERIORE	30%	70%	147	53,5	34-78
GINOCCHIO	66%	34%	53	67,5	55-82
ANCA	30%	70%	30	67	53-78
ACHILLEO	20%	80%	27	43,3	32-63

TAB. 1

Casistica generale. Distribuzione dei pazienti per sesso ed età.

I **Collagen Medical Devices** sono prodotti iniettabili costituiti da **collagene** di origine suina (i tessuti di suino possiedono un elevato contenuto in collagene) e da una sostanza definita *ancillare* o veicolante, di origine vegetale o minerale, caratterizzata da un particolare tropismo per gli specifici distretti articolari.

Grazie ad un processo di filtrazione tangenziale, associato a sterilizzazione ed al controllo del peso molecolare, si ottiene un prodotto puro e con caratteristiche chimico-fisiche standardizzate.

Poter disporre dei *Collagen Medical Devices* che possono essere iniettati localmente è un fattore determinante nel processo di riparazione che segue l'intervento anti-infiammatorio.

Gli elementi di sostegno articolare lassi provocano la stimolazione di nocirecettori locali, oltre a tensioni e sollecitazioni eccessive: questo spiega perché il rinforzo di queste strutture non è solo **rigenerativo**, ma anche **antalgico**.

– Queste caratteristiche si traducono direttamente in proprietà organolettiche: il collagene è uno **strutturante di tessuto** (proteina strutturale) e possiede – inoltre – anche qualità lubrificanti.

– Su queste basi si fonda la sostanziale differenza tra le proprietà del collagene e quelle dell'acido ialuronico.

Quest'ultimo è solo un lubrificante (alta viscosità) della cavità articolare, che agisce esclusivamente nel Comparto Intra-articolare, prevalentemente nelle grandi articolazioni.

Il collagene agisce anche e prevalentemente sulle strutture del Comparto Extra-articolare (capsula, legamenti, tendini) di piccole, medie e grandi articolazioni.

Inoltre l'acido ialuronico è efficace nei casi di modesta e media gravità clinica, mentre il collagene è efficace anche nei casi più gravemente compromettenti la motricità del paziente: *rimette al proprio posto i mattoni dove il muro era sbrecciato*.

– I *Collagen Medical Devices* possono essere utilizzati da soli o in associazione domiciliare con farmaci, sia convenzionali, sia *low dose*; inoltre nel programma terapeutico possono esservi associati altri trattamenti, sia di tipo farmacologico sistemico, sia di tipo riabilitativo.

## MATERIALI E METODI

In questo studio clinico sono stati inclusi **257 pazienti** (36,5% M; 63,5% F). L'età media era di 58,7 anni, con *range* 32-82 anni.

In **TAB. 1** sono esposti i Distretti articolari considerati e trattati e le relative caratteristiche epidemiologiche della casistica.

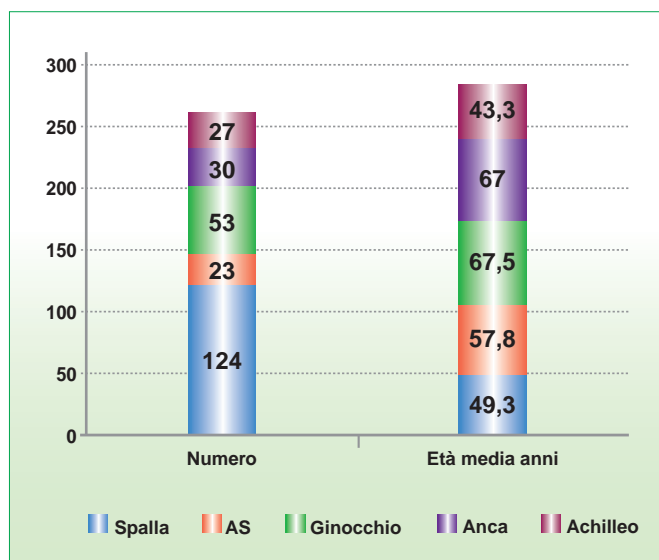
In particolare, a motivo del tipo di Scala valutativa utilizzata, il Gruppo "Spalla e Arto Superiore (AS)" comprendeva **124** pazienti con patologie strettamente localizzate alla spalla (Sindrome da conflitto della cuffia dei rotatori, con possibili lesioni tendinee); i restanti **23** erano variamente distribuiti tra rizoartrosi, epicondiliti e cisti tendinee del polso. Per questo motivo, si è deciso di analizzare i risultati di questi due sotto-Gruppi in modo indipendente (**FIG. 5**).

Per quanto riguarda il Gruppo "Ginocchio", tutti i **53** casi trattati erano stati classificati come gonartrosi di stadio I,II e III della Scala radiologica di Kellgren Lawrence.

Nel Gruppo "Anca", le articolazioni coxo-femorali trattate erano affette da co-

FIG. 5

Casistica generale.  
– Numero ed età media dei pazienti inclusi nello studio per singola patologia considerata.





xartrosi primitiva di lieve e media entità (I e II stadio); in questo Gruppo (30 pazienti), è stata presa in considerazione anche la complessione del paziente, includendo nello studio solo individui dal fisico normale, in modo da consentire all'ago impiegato di raggiungere la zona peri-capsulare.

Nell'ambito del Gruppo "Achilleo", tutti i casi trattati erano rappresentati da tendinopatie dell'Achilleo mono e/o bilaterali; in questo distretto, sono stati trattati anche 11 casi di tendinite con essudato documentato ecograficamente.

A tutti i pazienti è stato presentato il tipo di trattamento che veniva loro proposto, le sostanziali differenze che questo avrebbe comportato rispetto ad un analogo trattamento infiltrativo con acido ialuronico o altri medicinali *low dose*, ed è stato fatto firmare il consenso informato.

I rilievi clinici e sintomatologici dei pazienti inclusi sono stati raccolti mediante Questionari di valutazione riconosciuti dall'O.M.S., in particolare:

- il sintomo Dolore è stato quantificato mediante una Scala visuale a 5 punti, in cui "0" = assenza di dolore e "5" = dolore insopportabile;
- D.A.S.H. (*Disability for Arm, Shoulder and Hand*) per la spalla, il gomito e la mano-polso (*range* 0-100 dove 0 corrisponde ad assenza di disabilità) (TAB. 2);
- *Oxford Knee Score* per il ginocchio (*range* 48-0, dove 48 corrisponde ad assenza di disabilità) (TAB. 3);
- *Oxford Hip Score* per l'anca (*range* 48-0, dove 48 corrisponde ad assenza di disabilità) (TAB. 4);
- VISA-A (*Victorian Institute of Sport Assessment - Achilles*) per il tendine Achilleo (*range* 68-0, dove 68 corrisponde ad assenza di disabilità) (TAB. 5).

I Questionari sono compilati dal paziente; il Questionario dedicato è stato somministrato alla **prima visita** ed alla **fine del trattamento**.

Ai pazienti sono state somministrate infiltrazioni **intra-articolari** (spalla, gomito, polso, mano e ginocchio), **peri-capsulari** (anca) e **locali** (tendini) utilizzando i **corrispondenti MDs**; sono state utilizzate siringhe monouso da 5 cc, aghi 23G x 1-1/2 - mm 0,60 x 40 per la infiltrazione in anca, ginocchio e spalla, o aghi 26G x 1/2 - mm 0,40 x 16 per la infiltrazione nella/nel mano, polso, gomito e piede.

Prima della somministrazione, la cute è stata detersa mediante un prodotto liquido a base di sale quaternario di ammonio.

– Nei distretti dove la somministrazione è stata effettuata per via intra-articolare, sono stati impiegati guanti sterili chirurgici; la pulizia dell'area di inoculazione è stata particolarmente accurata ed effettuata mediante garze sterili imbevibili con Betadine chirurgico.

In alcuni distretti, particolarmente ricchi di terminazioni nervose sensitivo-dolorifiche, è stato impiegato "ghiaccio" *spray* a scopo anestetico.

Le iniezioni hanno avuto cadenza **bi-settimanale per 5 settimane consecutive**.

– I pazienti che hanno seguito il trattamento per patologie degenerative croniche (gonartrosi, coxartrosi, rizoartrosi ed un caso di grave tendinopatia dell'Achilleo relativo ad una ballerina semi-professionista) hanno proseguito con un trattamento di mantenimento (1 seduta a cadenza mensile per 6 mesi consecutivi, poi a cadenza trimestrale).

In nessun caso è stata suggerita la sospensione o la variazione delle terapie farmacologiche in corso; ai pazienti che facevano sistematico uso di FANS o Paracetamolo è stato suggerito di farvi ricorso solo in caso di reale bisogno.

Per gli 8 pazienti che assumevano sostanze analgesiche oppioidi, è stata particolarmente monitorata l'evoluzione del sintomo dolore, al fine di ridurre gradualmente la posologia di questi farmaci.

## RISULTATI

Tutti i pazienti inclusi in questo studio hanno concluso il trattamento.

Nessuno ha riportato alcun effetto collaterale dopo la somministrazione dei *Collagen Medical Devices*.

Nei casi in cui il paziente assumeva farmaci anti-aggreganti o dicumarolici, si sono evidenziate piccole aree ecchimotiche nel sito di inoculazione, peraltro riassorbitesi in breve tempo e senza particolari provvedimenti.

Tutti i pazienti hanno **ridotto** in modo importante il consumo di farmaci convenzionali: nel **75% ≈** dei casi la loro assunzione non è più stata ritenuta necessaria.

– Degli 8 pazienti in terapia con analgesici oppioidi, 3 hanno proseguito con l'assunzione di tali farmaci, pur riducendo il dosaggio in modo significativo; i restanti 5 hanno sospeso gradualmente l'assunzione.

La sintomatologia algica ha generalmente iniziato a ridursi già dalla **4<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> somministrazione**: nei casi di Sindrome da conflitto scapolo-omeroale e nelle tendinopatie sia dell'Achilleo sia del gomito i risultati positivi sul dolore sono stati i più tardivi ad evidenziarsi.

Nelle forme artrosiche, sia a carico del ginocchio sia a carico dell'articolazione coxo-femorale, il primo effetto che i pazienti riferivano era una sensazione di **maggior escursione articolare**; tale sensazione veniva percepita dai pazienti già dopo le prime 2-3 sedute.

Un caso particolarmente complesso è stato quello di un M affetto da Policitemia, in cui coesisteva un grave quadro di gonartrosi, coxartrosi ed artrosi scapolo-omeroale con rilevante impotenza funzionale; questo è stato il caso in cui il miglioramento valutato mediante i Questionari utilizzati nel presente studio è stato scarso; tuttavia, in considerazione del quadro clinico iniziale, è possibile affermare che questo sia stato



**D.A.S.H.**

Il presente questionario riguarda la sua capacità di compiere alcune azioni. Risponda a ogni domanda facendo riferimento al suo stato durante l'ultima settimana. Non importa con quale mano o braccio lei esegue l'azione o come la compie. Se non ha svolto alcune delle azioni elencate, risponda alla domanda provando ad immaginare come le avrebbe eseguite.

Valuti la sua capacità di eseguire le seguenti azioni durante l'ultima settimana; scelga un numero per ogni domanda.

	Nessuna difficoltà	Lieve difficoltà	Discreta difficoltà	Notevole difficoltà	Non ci sono riuscito
1. svitare il coperchio di un barattolo ben chiuso o nuovo	1	2	3	4	5
2. scrivere	1	2	3	4	5
3. girare una chiave	1	2	3	4	5
4. preparare un pasto	1	2	3	4	5
5. aprire spingendo una porta pesante	1	2	3	4	5
6. posare un oggetto su uno scaffale al di sopra della propria testa	1	2	3	4	5
7. fare lavori domestici pesanti (es. lavare i pavimenti o i vetri)	1	2	3	4	5
8. fare lavori di giardinaggio	1	2	3	4	5
9. rifare un letto	1	2	3	4	5
10. portare la borsa della spesa o la ventiquattrore	1	2	3	4	5
11. portare un oggetto pesante (oltre 5 Kg)	1	2	3	4	5
12. cambiare la lampadina posta al di sopra della propria testa	1	2	3	4	5
13. lavarsi o asciugarsi i capelli	1	2	3	4	5
14. lavarsi la schiena	1	2	3	4	5
15. infilarsi un maglione	1	2	3	4	5
16. usare un coltello per tagliare del cibo	1	2	3	4	5
17. attività ricreative che richiedono poco sforzo (es. giocare a carte, lavorare a maglia)	1	2	3	4	5
18. attività ricreative nelle quali si fa forza o si prendono colpi sul braccio, sulla spalla o sulla mano (es. usare il martello, giocare a tennis, ecc.)					
19. attività che richiedono un movimento libero del braccio (es. salutare agitando il braccio, lanciare un sasso o una freccetta)	1	2	3	4	5
20. far fronte alla necessità di spostamento (andare da un posto ad un altro)	1	2	3	4	5
21. attività fisiche che richiedono uno sforzo di una certa rilevanza (fare flessioni sulle braccia, agitare ripetutamente una bomboletta spray)	1	2	3	4	5

22. durante la settimana passata, in che misura il suo problema al braccio, alla spalla o alla mano ha interferito con le normali attività in famiglia, tra gli amici, con i vicini di casa e nei gruppi di cui fa parte? Indichi un numero.

Per nulla	Molto poco	Un po'	Molto	Moltissimo
1	2	3	4	5

23. durante la settimana passata, è stato limitato nel suo lavoro o in altre attività quotidiane a causa del suo problema al braccio, alla spalla o alla mano? Indichi un numero.

Non mi ha limitato per nulla	Mi ha limitato leggermente	Mi ha limitato discretamente	Mi ha limitato molto	Non ci sono riuscito
1	2	3	4	5

Valuti l'intensità dei seguenti sintomi durante l'ultima settimana. Scelga un numero per ogni riga.

	Nessuna difficoltà	Lieve difficoltà	Discreta difficoltà	Notevole difficoltà	Non ci sono riuscito
24. dolore al braccio, alla spalla o alla mano	1	2	3	4	5
25. dolore al braccio, alla spalla o alla mano nel compiere una qualsiasi attività	1	2	3	4	5
26. formicolio (sensazione di punture di spillo) al braccio, alla spalla o alla mano	1	2	3	4	5
27. debolezza a al braccio, alla spalla o alla mano	1	2	3	4	5
28. rigidità del braccio, della spalla o della mano	1	2	3	4	5
29. durante la settimana passata, quanta difficoltà ha incontrato nel dormire a causa del suo dolore al braccio, alla spalla o alla mano? Indichi un numero.					
Nessuna difficoltà	Lieve difficoltà	Discreta difficoltà	Notevole difficoltà	Non sono riuscito a dormire	
1	2	3	4	5	
30. si sente meno capace, meno fiducioso o meno utile a causa del suo dolore al braccio, alla spalla o alla mano? Indichi un numero.					
Non sono assolutamente d'accordo	Non sono d'accordo	Non saprei	Sono d'accordo	Sono assolutamente d'accordo	
1	2	3	4	5	

Le seguenti domande si riferiscono all'impatto del suo problema al braccio, alla spalla o alla mano sulla sua capacità di praticare il suo hobby preferito (es. fare uno sport, attività di giardinaggio, ecc.). Indichi qual è il suo hobby preferito \_\_\_\_\_.

Indichi su ogni riga il numero che meglio descrive la sua capacità fisica nell'ultima settimana.

Ha avuto difficoltà:	Nessuna difficoltà	Lieve difficoltà	Discreta difficoltà	Notevole difficoltà	Non ci sono riuscito
31. a utilizzare la sua tecnica abituale per praticare il suo hobby?	1	2	3	4	5
32. a praticare il suo hobby a causa del dolore al braccio, alla spalla o alla mano?	1	2	3	4	5
33. a praticare il suo hobby come vorrebbe?	1	2	3	4	5
34. a dedicare al suo hobby la consueta quantità di tempo?	1	2	3	4	5

Le seguenti domande si riferiscono all'impatto del suo problema al braccio, alla spalla o alla mano sul suo lavoro. Indichi su ogni riga il numero che meglio descrive la sua capacità fisica durante l'ultima settimana.

Ha avuto difficoltà:	Nessuna difficoltà	Lieve difficoltà	Discreta difficoltà	Notevole difficoltà	Non ci sono riuscito
35. a utilizzare la sua tecnica abituale per lavorare?	1	2	3	4	5
36. a svolgere il suo lavoro abituale a causa del dolore al braccio, alla spalla o alla mano?	1	2	3	4	5
37. a fare il lavoro bene come vorrebbe?	1	2	3	4	5
38. a dedicare al suo lavoro la consueta quantità di tempo?	1	2	3	4	5

Grazie per aver compilato il questionario.

Data: .....

TAB. 2

- Questionario D.A.S.H. (Disability for Arm, Shoulder and Hand).



### O.K.S. - OXFORD KNEE SCORE

Descriva ora i problemi al suo ginocchio nelle ultime 4 settimane, scegliendo un'affermazione per ogni domanda.

Durante le ultime quattro settimane:

1. Come descriverebbe il dolore che ha di solito al ginocchio?				
Nessuno	Molto lieve	Lieve	Discreto	Intenso
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ha avuto difficoltà a lavarsi ed asciugarsi (in ogni parte del corpo) a causa del suo ginocchio?				
Nessuna difficoltà	Pochissima difficoltà	Un po' di difficoltà	Estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ha avuto difficoltà a salire e scendere da un'automobile o ad utilizzare un mezzo pubblico a causa del suo ginocchio?				
Nessuna difficoltà	Pochissima difficoltà	Un po' di difficoltà	Estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Per quanto tempo è riuscito a camminare, con o senza bastone, prima che il suo dolore al ginocchio diventasse intenso?				
Nessun dolore (più di 30 min.)	16-30 min.	5-15 min.	Soltanto in giro per casa	Per niente (dolore intenso quando cammino)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Dopo un pasto seduto a tavola, quanto è stato doloroso alzarsi dalla sedia a causa del suo ginocchio?				
Per niente doloroso	Lievemente doloroso	Un po' doloroso	Molto doloroso	Insopportabile
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Camminando, le è capitato di zoppiare a causa del suo ginocchio?				
Raramente / mai	Qualche volta o solo ai primi passi	Spesso, non solo ai primi passi	La maggior parte delle volte	Tutte le volte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. E' riuscito a inginocchiarsi e poi ad alzarsi di nuovo?				
Sì, facilmente	Con poca difficoltà	Con discreta difficoltà	Con estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Durante la notte, a letto, è stato disturbato dal dolore al ginocchio?				
Nemmeno una notte	Solo una o due notti	Qualche notte	La maggior parte delle notti	Ogni notte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Quanto ha interferito il suo dolore al ginocchio con il suo lavoro abituale, compreso il lavoro casalingo?				
Per nulla	Un po'	discretamente	Molto	Totalmente
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Ha mai avuto la sensazione che il suo ginocchio potesse improvvisamente "cedere" o non riuscisse a sostenerla?				
Raramente / mai	Qualche volta o solo ai primi passi	Spesso, non solo ai primi passi	La maggior parte delle volte	Tutte le volte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. E' riuscito a fare le spese di casa in autonomia?				
Sì, facilmente	Con un po' di difficoltà	Con discreta difficoltà	Con estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. E' riuscito a scendere una rampa di scale?				
Sì, facilmente	Con un po' di difficoltà	Con discreta difficoltà	Con estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Grazie per aver compilato il questionario.

Data: .....

### O.H.S. - OXFORD HIP SCORE

Descriva i problemi alla sua anca nelle ultime 4 settimane, scegliendo un'affermazione per ogni domanda.

Durante le ultime quattro settimane:

1. Come descriverebbe il dolore che ha di solito all'anca (e/o ginocchio)?				
Nessuno	Molto lieve	Lieve	Discreto	Intenso
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ha avuto difficoltà a lavarsi ed asciugarsi (in ogni parte del corpo) a causa della sua anca?				
Nessuna difficoltà	Pochissima difficoltà	Un po' di difficoltà	Estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ha avuto difficoltà a salire e scendere da un'automobile o ad utilizzare un mezzo pubblico a causa della sua anca?				
Nessuna difficoltà	Pochissima difficoltà	Un po' di difficoltà	Estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. E' riuscito a mettersi un paio di calze senza bisogno di creare adattamenti?				
Senza nessuna difficoltà	Pochissima difficoltà	Un po' di difficoltà	Estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. E' riuscito a fare la spesa da solo?				
Senza nessuna difficoltà	Pochissima difficoltà	Un po' di difficoltà	Estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Per quanto tempo è riuscito a camminare prima che il suo dolore all'anca diventasse severo? (Con o senza bastone)				
Nessun dolore/ più di 30 minuti	16 - 30 minuti	5 - 15 minuti	Solo in casa	Per niente - dolore molto severo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. E' riuscito a salire una rampa di scale?				
Sì, facilmente	Con poca difficoltà	Con discreta difficoltà	Con estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Dopo un pasto (seduto a tavola) quanto doloroso è stato il rialzarsi dalla sedia a causa del suo dolore all'anca/ginocchio?				
Per niente doloroso	Lievemente doloroso	Moderatamente doloroso	Molto doloroso	Irrealizzabile
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Ha zoppiato a causa del suo dolore?				
Raramente / mai	Qualche volta o solo ai primi passi	Spesso, non solo ai primi passi	La maggior parte delle volte	Tutte le volte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Ha mai provato qualche dolore improvviso e trafittivo a livello dall'anca malata?				
Raramente / mai	Qualche volta o solo ai primi passi	Spesso, non solo ai primi passi	La maggior parte delle volte	Tutte le volte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Quanto ha interferito il suo dolore con il suo lavoro (comprese le attività da casalingo)?				
Per nulla	Solo un poco	Moderatamente	Notevolmente	In modo totale
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. E' mai stato disturbato nel sonno a causa del dolore?				
Mai	Solo 1 o 2 notti	Alcune notti	Molte notti	Ogni notte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Grazie per aver compilato il questionario.

Data: .....

TAB. 3

- Questionario O.K.S. (Oxford Knee Score).

TAB. 4

- Questionario O.H.S. (Oxford Hip Score).



TAB. 5

**- Questionario  
V.I.S.A. -A  
(Victorian Institute of  
Sport Assessment-  
Achilleus -A).**

**V.I.S.A.-A**

In questo questionario, la parola "dolore" si riferisce solo ed esclusivamente al dolore nella zona del tendine di Achille (tallone, sotto al tallone, lateralmente al tallone, dietro al piede).

- Per quanti minuti prova indolenzimento nelle regioni del tendine di Achille appena alzato dal letto? Segni una crocetta.
 

100 minuti	<input type="checkbox"/>	0 minuti	punti
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10		<input type="text"/>
- Dopo che si è riscaldato, prova dolore quando stira completamente il tendine Achilleo per scendere un scalino mantenendo il tallone a terra?
 

Dolore molto severo	<input type="checkbox"/>	Nessun dolore	punti
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10		<input type="text"/>
- Dopo aver camminato su terreno in piano per 30 minuti, le capita di sentire dolore durante le successive 2 ore? (se non riesce a camminare su un terreno piano per 30 minuti a causa del dolore, indichi 0 punti per questa domanda)
 

Dolore molto severo	<input type="checkbox"/>	Nessun dolore	punti
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10		<input type="text"/>
- Prova dolore nel camminare in discesa durante una normale passeggiata?
 

Dolore molto severo	<input type="checkbox"/>	Nessun dolore	punti
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10		<input type="text"/>
- Prova dolore mentre si solleva sulla punta del piede malato per 10 volte o subito dopo averlo fatto?
 

Dolore molto severo	<input type="checkbox"/>	Nessun dolore	punti
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10		<input type="text"/>
- Quanti saltelli su di una gamba sola (quella malata) riesce a fare senza dolore
 

0	<input type="checkbox"/>	10	punti
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10		<input type="text"/>
- In questo periodo Lei sta praticando regolarmente uno sport o una attività fisica di qualche genere?
 

0	nessuno sport/attività fisica.		punti
4	allenamento modificato ± competizioni adattate.	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
7	completo allenamento ± competizioni ad un livello inferiore rispetto all'esordio dei sintomi.	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
8	competizioni allo stesso livello o ad un livello superiore rispetto all'esordio dei sintomi.	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>

Data: .....  
totale   
Grazie per aver compilato il questionario.

il paziente più soddisfatto dal trattamento ricevuto.

– Infatti, in un primo tempo abbiamo trattato esclusivamente le spalle e solo in una fase successiva, su insistente richiesta del paziente, abbiamo trattato anche le ginocchia. In seguito valuteremo se e quando intervenire sulle coxo-femorali.

► **Dolore**

La Scala di valutazione del dolore ha riportato la riduzione da **3,06** (valore medio iniziale comprensivo di tutti i casi analizzati) al valore finale di **1,34**.

– La variazione del dolore nei singoli distretti è illustrata in **FIG. 6**.

► **Gruppo Spalla e Arto Superiore**  
(**FIG. 7**)

D.A.S.H. è un Questionario di valutazione che considera diverse situazioni della quotidianità con cui il paziente deve confrontarsi (invalidità a carico dei movimenti della spalla, della mano e del gomito).

Il punteggio peggiore è 100 e descrive una situazione estremamente invalidante; il quadro di normalità conferisce un punteggio pari a 0.

Nella casistica affrontata in questo lavoro relativamente alla **Spalla**, si è passati da un valore medio iniziale di **78,7** ad un valore finale di **17,3**.

Per quanto riguarda il Gruppo **Arto Superiore**, dal valore medio iniziale di **66,8** si è raggiunto il punteggio di **18,2**.

– In questo caso, l'utilizzo della D.A.S.H. si è rivelato una scelta discutibile in quanto questa riunificava tutti i risultati relativi a distretti tra loro diversi.

È nostra intenzione, in futuro, utilizzare una Scala dedicata come la *Oxford Shoulder Score* per la valutazione della funzionalità della spalla.

► **Gruppo Ginocchio**

*Oxford Knee Score* (D.S.K.) è una Scala valutativa, che comprende diverse situazioni di vita quotidiana di facile riscontro.

Il paziente viene invitato a riferire le proprie risposte relative ai 4 mesi precedenti la compilazione; per ovvi motivi temporali, la compilazione post-trattamento è stata riferita al momento stesso della compilazione.

Il punteggio 0 corrisponde alla situazione più compromessa, mentre la condizione di funzionalità integra corrisponde ad un punteggio pari a 48.

Nei 53 pazienti inclusi (**FIG. 8**), il punteggio di partenza era mediamente di **13,6**, mentre a fine trattamento si raggiungeva il punteggio di **35,8**.

A questi pazienti è stato proposto, a fine trattamento, di proseguire con un trattamento di mantenimento, per poter consolidare i risultati raggiunti: tutti i pazienti hanno accettato di proseguire il trattamento, dichiarandosi soddisfatti e fiduciosi. I miglioramenti conseguiti si sono mantenuti nei mesi. In alcuni casi la situazione è ulteriormente migliorata, ma per poter quantificare questi dati sarà necessario valutare la situazione clinica individualmente.

► **Gruppo Anca**

*Oxford Hip Score* (O.H.S.) è una Scala di valutazione della funzionalità dell'articolazione coxo-femorale.

Il paziente deve rispondere circa le sue prestazioni motorie nella quotidianità. Anche in questo caso i pazienti sono stati invitati a rispondere al Questionario di fine trattamento, riportando le





proprie risposte al momento valutativo. Una completa integrità articolare corrisponde a 48 punti; il quadro clinico di massima compromissione ha valore 0.

È necessario ricordare che i pazienti appartenenti a questo Gruppo presentavano evidenze radiografiche di I-II stadio, fasi queste della malattia in cui emergono il dolore e la compromissione funzionale. In questo Gruppo si è passati da un punteggio iniziale medio di **10,2** (indicativo di una compromissione piuttosto rilevante nel contesto generale) ad un punteggio finale di **37,2** (FIG. 9).

### ► Gruppo Achilleo

Questo Gruppo di pazienti, affetti da patologia infiammatoria a carico del tendine d'Achille, ha risposto al Questionario *Victorian Institute of Sport Assessment* (V.I.S.A.-A) riferito solo al tendine d'Achille, che prevede un punteggio variabile da 0 a 68 punti, dove quest'ultimo valore è riferito alla condizione di completa e perfetta funzionalità. In questo caso, come si evince dai dati esposti in FIG. 10, si è passati da un valore iniziale di **21,0**, ad un valore finale di **54,0** punti.

I pazienti appartenenti a questo Gruppo erano stati sottoposti ad esame ecografico, con riscontro di versamento tra le falde tendinee.

– Poiché l'ecografia non è un'indagine invasiva, alla fine del trattamento i pazienti sono stati sottoposti a controllo ecografico, consentendo – così – di evidenziare il riassorbimento dei segnali di flogosi (FIG.11).

## CONCLUSIONI

Tutti i pazienti della casistica qui riportata si sono dichiarati soddisfatti del risultato conseguito.

– Non si è verificato alcun *drop out*, nonostante i tempi per il completamento della terapia fossero di 5-6 settimane.

Facendo riferimento a tutti i Questionari

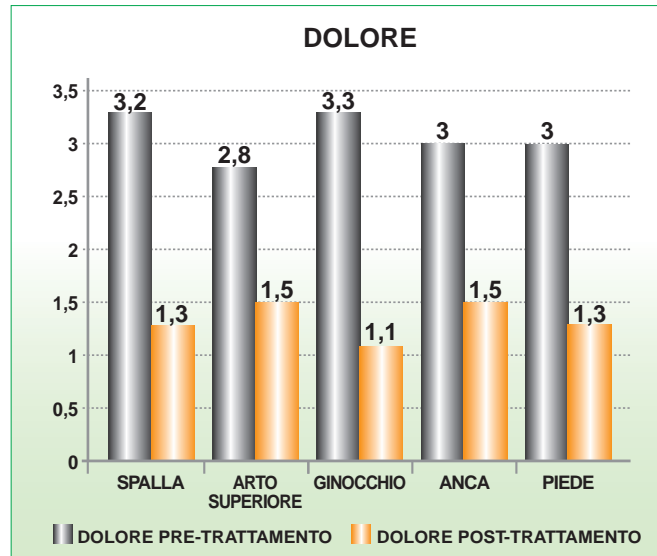


FIG. 6

Variation of the symptom Pain pre- and post-treatment in the different Groups treated with Collagen MDs.

FIG. 7  
Risultati dell'analisi dei dati raccolti mediante D.A.S.H. relativi alle patologie di spalla e arto superiore (gomito, polso, mano).

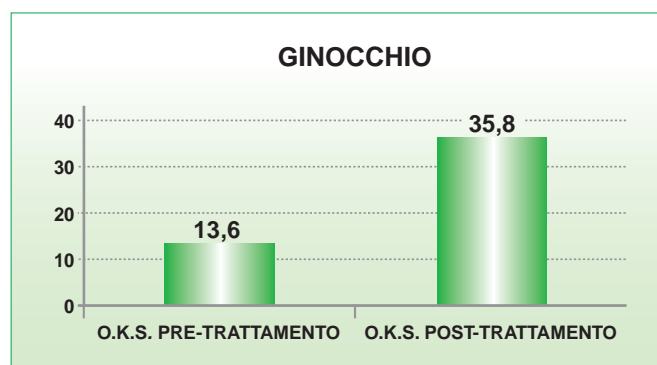
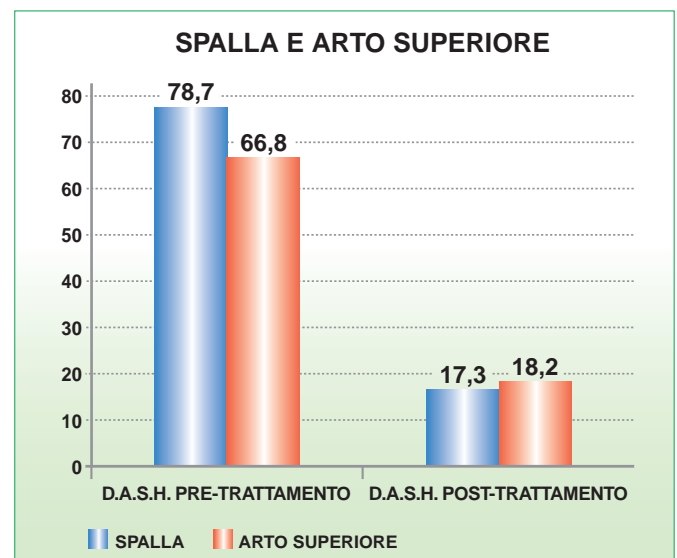


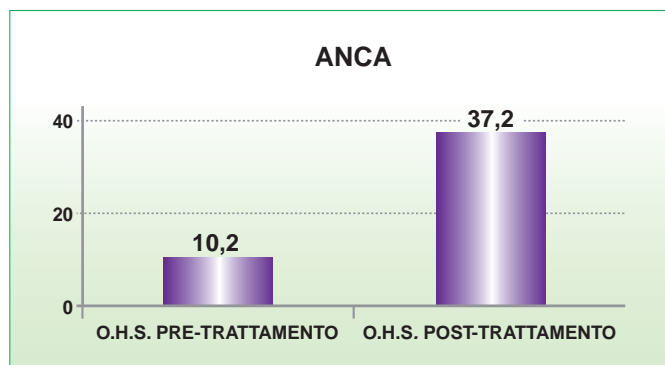
FIG. 8

Risultati dell'analisi dei dati raccolti mediante O.K.S. relativi alle patologie di ginocchio.

di valutazione nel loro complesso, si è registrato un miglioramento soggettivo apprezzabile, statisticamente significativo.

A ciò si deve aggiungere il miglioramento obiettivo, evidenziato strumentalmente (ecografia di controllo) per

quanto riguarda la patologia a carico del tendine d'Achille, e clinicamente, mediante valutazione dell'articolazione. La quasi totalità dei pazienti dei Gruppi Spalla, Anca e Ginocchio, dopo le prime 3-4 somministrazioni, si sono espressi con stupore riguardo alla propria sensa-



**FIG. 9**  
Risultati dell'analisi dei dati raccolti mediante O.H.S. relativi alle patologie di anca.

lagene somministrato *in loco* (Collagen MDs), comprendono facilmente che la loro attenzione nei confronti della sintomatologia è fondamentale per il buon esito del trattamento, affinché i risultati siano duraturi.

– Un ulteriore aspetto positivo del trattamento con i *Collagen MDs* è l'efficacia piuttosto rapida che si ottiene sul dolore, anche e soprattutto in quei pazienti in terapia con anticoagulanti dicumarolici che non possono assumere FANS o Steroidi.

È stata rilevata – inoltre – una risposta positiva e piuttosto rapida anche nei casi che presentavano un corredo farmacologico importante, per patologie concomitanti.

Appare ovvio che in questa tipologia di pazienti è più che mai essenziale effettuare anche un drenaggio omotossicologico profondo (**Galium-Heel®**) per mirare ad un successo terapeutico.

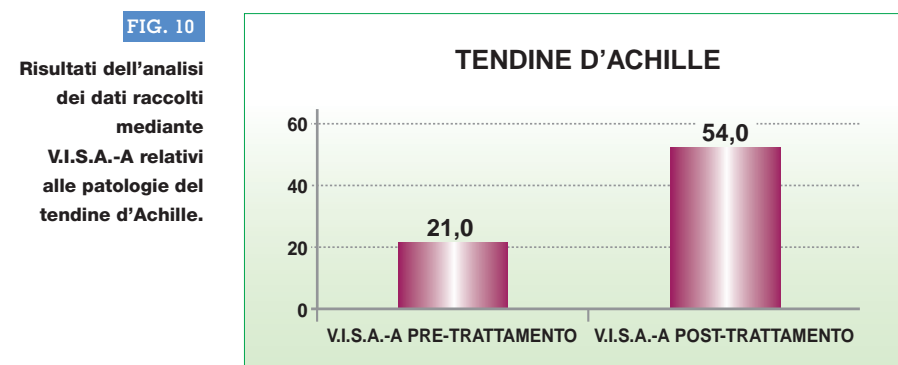
È importante sottolineare che, nella maggioranza dei casi oggetto di questo studio (...questa è la realtà della maggior parte dei pazienti che giungono all'osservazione del Fisiatra), il paziente era giunto alla nostra osservazione dopo almeno due mesi di tentativi di terapia farmacologica convenzionale (FANS, Steroidi, Paracetamolo) che non aveva prodotto alcun risultato stabile.

Pertanto il loro organismo era intossicato.

Le tossine da farmaci convenzionali anti-infiammatori si accumulano soprattutto nelle strutture dell'Apparato locomotore.

Infine, si sottolinea la totale assenza di effetti collaterali o di reazioni avverse.

– Pur in soggetti in trattamento farmacologico cronico importante (Steroidi, Ipo-glicemizzanti orali, Insulina, Anticoagulanti), la risposta positiva alla terapia è stata realizzata senza alcuna interferenza con le terapie croniche in atto. ■



**FIG. 10**  
Risultati dell'analisi dei dati raccolti mediante V.I.S.A.-A relativi alle patologie del tendine d'Achille.

zione di maggiore libertà articolare. Nel Gruppo Anca si sono raccolti i pazienti che maggiormente e più rapidamente hanno espresso la propria soddisfazione per il trattamento ricevuto.

Percentualmente il risultato migliore è stato conseguito nel Gruppo Achille: ciò è facilmente comprensibile dal momento che questo Gruppo era costituito da pazienti con l'età media più bassa ed in cui la patologia riconosceva un'etiologia da sovraccarico e non degenerativa.

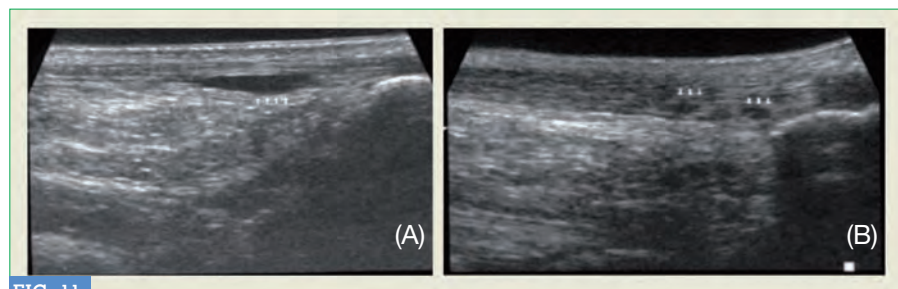
Ai componenti di questo Gruppo, così come ai componenti del Gruppo Spalla, non è stato proposto alcun percorso terapeutico di mantenimento.

Solo in due casi, entrambi appartenenti al Gruppo Spalla, si è reso necessario effettuare un'unica somministrazione aggiuntiva.

I pazienti dei Gruppi Anca, Ginocchio ed Arto Superiore (solo ed esclusivamente per i casi di rizoartrosi) sono tutt'ora in trattamento.

Per i primi 6 mesi viene effettuata una somministrazione mensile. Successivamente, se il quadro rimane in remissione stabilmente, le somministrazioni sono bimestrali e, successivamente, trimestrali.

I pazienti, dopo essere stati accuratamente informati sul ruolo svolto dal col-



**FIG. 11**  
(A) Tendine d'Achille in presenza di versamento nel peritendonio; (B) Il versamento non è più apprezzabile. Persiste un quadro di tendinosi cronica con alcune micro calcificazioni.



## Ringraziamenti

– Un particolare ringraziamento al **Prof. Giovanni Borsalino**, che, con la sua saggezza ed il suo spirito rasseranante, ha fornito preziosi consigli durante l'elaborazione dei dati esposti e la stesura del presente lavoro.

– Un ringraziamento al **Prof. Leonello Milani** e a **Guna Editore** per aver concesso la riproduzione delle immagini di Figg. 1, 2 e 3 (riferimento bibliografico 8).

## Bibliografia essenziale

1. Borsalino G. – L'omotossicologia in ortopedia. Scuola di Omeopatia, Omotossicologia e Discipline Integrate - AIOT.
2. Colombo B., Sinigaglia L. – Reumatologia. Ed. Cortina. Milano; **1989**.
3. Lucherini T., Cecchi E., Schiavetti L. – Reumatismo cronico osteofitico. *in* Trattato di Reumatologia. Milano; **1954**.
4. Mannoni A. et Al. – Epidemiological profile of symptomatic osteoarthritis in older adults: a population based study Dicomano, Italy. *Ann. Rheum. Dis.* 62:576-578; **2003**.
5. Mariconti P., Milani L. – Terapia infiltrativa *low dose* nella tendinopatia degenerativa di caviglia in danzatori professionisti. *La Med. Biol.*, **2012/3**, 15-24.
6. Mele G., Ottaviani M., Di Domenica F. – Il trattamento riabilitativo nell'acromioplastica secondo Neer in pazienti con lesione della cuffia dei rotatori. *Giorn. Ital. Med. Riab.* 1(IX):40-58; **1995**.
7. Melegati G., Ottaviani M., Caserta A. – Il trattamento conservativo della sindrome da conflitto sub-acromiale: tecnica e risultati a breve termine. *Atti del XIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Artroscopia.* 119-121; **1997**.
8. Milani L. – Un nuovo e raffinato trattamento iniettivo delle patologie algiche a carico dell'Apparato locomotore. Le proprietà *bio-scaffold* del collagene e suo utilizzo clinico. *La Med. Biol.*, **2010/3**; 3-15.
9. Milani L. – I *Collagen Medical Devices* nel trattamento locale delle artro-reumopatie algiche. - Rassegna degli Studi Clinici e *Clinical Assessment* 2010-2012. **2013/2**, 1-18.
10. Ottaviani M., Mele G., Di Domenica F. – La sindrome da *impingement*: trattamento riabilitativo. *Reum.* 47(3) suppl. N°2:248; **1995**.
11. Ottaviani M., Mele G. – La rottura della cuffia dei rotatori: studio epidemiologico, clinico e diagnostico. *La Riabilitazione.* 31 (7): 17-24; **1998**.
12. Posabella G. – Terapia della condropatia femoro-rotulea con MD Knee + Zeel® T veicolati con propulsione di O<sub>2</sub> vs nimesulide + condroitinsolfato. *La Med. Biol.*, **2011/3**, 3-11.
13. Provenzano P.P., Vanderby Jr. R. – Collagen fibril morphology and organization: implications for force transmission in ligament and tendon. *Matrix Biology.* 25: 71-84; **2006**.
14. Ruiu D.E. – Medical Device iniettabili a base di collagene. Stato dell'arte e *overview* degli studi clinici. *Advanced Therapies.* 1-30:3; **2012**.

N.d.R.

Le voci bibliografiche **5, 8, 9 e 12** sono consultabili su [www.medibio.it](http://www.medibio.it) → **La Medicina Biologica**

### Riferimento bibliografico

OTTAVIANI M. – Trattamento delle patologie articolari con *Collagen Medical Devices*.  
– Studio clinico su 257 pazienti.  
*La Med. Biol.*, **2014/3**; 11-21.

### autore

#### Dr.ssa Morena Ottaviani

– Specialista in Medicina Fisica e Riabilitazione  
– Esperto in Regolazione Biologica e Medicine Complementari  
– Diploma in Omeopatia, Omotossicologia e Discipline Integrate

C.M.R. - Centro Medico Riabilitativo  
Via Francolano, 121

I – 16030 Casarza Ligure (GE)



CLINICAL

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

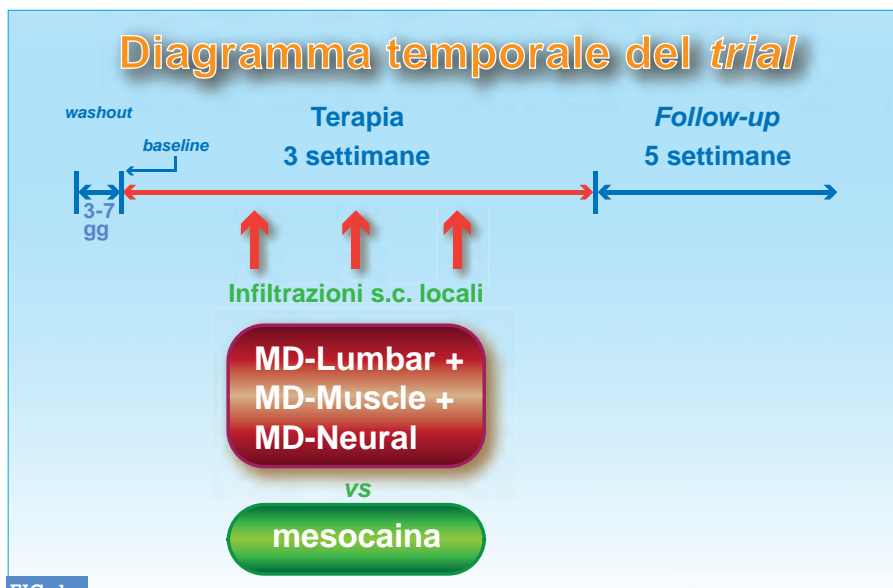


FIG. 1

tamentali e riduzione del consumo di farmaci.

Per il trattamento farmacologico del LBP si consigliano generalmente il paracetamolo, altri analgesici, i FANS, i miorelassanti, 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	36	12	
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
<b>VAS, dolore durante il movimento</b> Visita 1	36/12	<b>70.1 ± 13.6</b>	<b>70.8 ± 11.5</b>
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		<b>36.6 ± 23.5</b>	<b>31.9 ± 26.8</b>
<b>VAS, dolore a riposo</b> Visita 1	36/12	<b>59.6 ± 16.9</b>	<b>57.3 ± 16.4</b>
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		<b>28.1 ± 24.1</b>	<b>25.1 ± 26.9</b>

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).

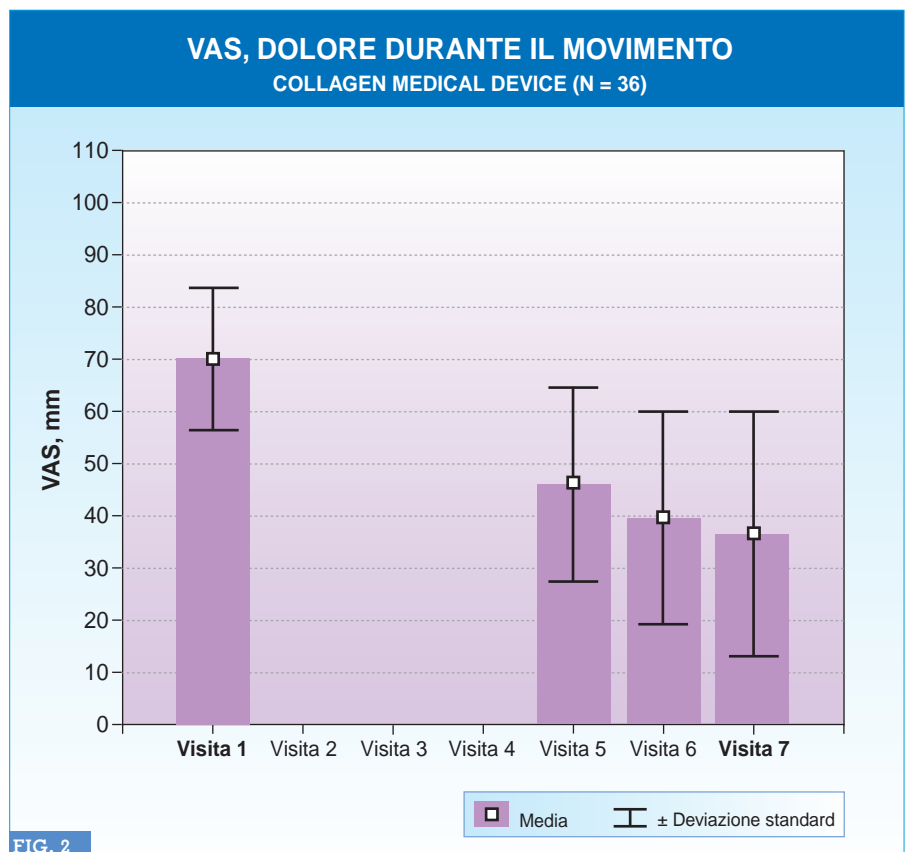


FIG. 2



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® 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*)





# Efficacy and Tolerability of Injectable Collagen-Containing Products in Comparison to Trimecaine in Patients With Acute Lumbar Spine Pain (Study FUTURE-MD-Back Pain)

K. PAVELKA<sup>1</sup>, H. JAROSOVA<sup>1</sup>, L. MILANI<sup>2,3</sup>, Z. PROCHAZKA<sup>4</sup>, P. KOSTIUK<sup>4</sup>,  
L. KOTLAROVA<sup>5</sup>, A. M. MERONI<sup>6</sup>, J. SLIVA<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Institute of Rheumatology, Prague, Czech Republic, <sup>2</sup>University Sapienza, Rome, Italy, <sup>3</sup>University of Siena, Italy, <sup>4</sup>Edukafarm, Prague, Czech Republic, <sup>5</sup>Department of Pharmacology, InpharmClinic, Jesenice u Prahy, Czech Republic, <sup>6</sup>Department of Orthopedics and Traumatology, Niguarda Hospital, Milano, Italy, <sup>7</sup>Third Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

Received August 22, 2019

Accepted September 4, 2019

## Summary

Low back pain (LBP) represents an important subgroup of vertebrogenic pain with estimated prevalence around 80 %. Locally acting injectable collagen for topical application has recently extended the limited range of treatment options. The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of injectable collagen in patients with LBP. Patients suffering from LBP (< three months) were enrolled. They were administered either collagen 4 ml or trimecaine 1 % 4 ml in the form of subcutaneous paravertebral injections into eight pre-specified points (0.5 ml per each point) in the following schedule: two administrations in the first and second week, one in the third week. The pain intensity, Thomayer distance, Oswestry disability index, Lasseque test, quality of life, consumption of rescue medication and safety were evaluated. Exertional and rest pain, evaluated by a visual analogue scale, gradually decreased in both groups. Both treatments showed a statistically significant improvement in mobility and quality of life. The consumption of paracetamol as a rescue medication was significantly lower in patients treated with collagen than in the group treated with trimecaine ( $p=0.048$ ). The analgesic efficacy of locally acting injectable collagen, as well as an analgesic sparing effect when compared to local anesthetics were demonstrated.

## Key words

Low back pain • Injectable collagen • Analgesics • Paracetamol • Trimecaine • Pain

## Corresponding author

J. Sliva, Department of Pharmacology, Third Faculty of Medicine, Charles University, Ruská 87, 100 00 Prague 10, Czech Republic.  
E-mail: Jiri.Sliva@lf3.cuni.cz

## Introduction

Musculoskeletal pain including vertebrogenic pain is among the most common health complaints with significant social and economic consequences. The incidence of musculoskeletal pain increases with the rising average age of the population and decreases the quality of life of a growing number of affected people. Back pain represents an important subgroup of vertebrogenic pain. It is reported that approximately 80 % of the population in developed countries have back pain problems for which they seek medical help, at least once in a lifetime (NICE 2016).

Back pain can be classified according to its localization as neck pain (NP) or low back pain (LBP). Pain/discomfort affecting the area from the lower rib margin to the lower gluteal fold is called LBP. Lower limb pain may or may not be present at the same time. LBP can be classified by its duration as acute (back pain episodes lasting no more than three months, sometimes a subgroup of subacute pain lasting 6 to 12 weeks is also distinguished) or chronic (when pain lasts more than three months). The recurrence of problems after at least



a six-month symptom free period is known as recurrent LBP (this form must be distinguished from chronic LBP exacerbation). According to the etiology, LBP is classified as specific when the pathological process causing the pain is known (e.g. inflammatory or degenerative process, fracture, radicular syndrome, etc.) or nonspecific (when such a causative process is not apparent).

Patients with acute back pain which subsides within six weeks to three months represent the majority of the affected people. However, approximately 2-7 % of patients move to the group of chronic pain that can seriously affect not only health, but due to limited working ability, also the social and economic aspects of a patient's life. This type of chronic pain, due to back disorders, contributes to the extent of 90 % of social costs of sick leave. Concerning back pain distribution according to age groups, elderly patients are affected more often. In younger people, back pain typically arises from excessive burden to normal spinal structures. With advancing age, pathological processes (i.e. processes of degenerative nature) play an increasing role in the etiology. The symptoms and morphological findings of LBP have a very weak correlation and the pain is not always proportional to the pathological changes.

The patient's history and neurological examination play important diagnostic roles. If severe spinal pathology is suspected (specific biomedical factors or so-called "red flags", e.g. root syndromes, fractures and infections), imaging techniques are indicated to specify the cause (e.g. X-ray, magnetic resonance imaging [MRI]). Psychosocial factors (so-called "yellow flags") also play an important role and increase the risk of problem chronification. If no specific causative factors are presented, the condition is called nonspecific LBP (Nice 2016).

The problem of back pain treatment is complex due to the existence of many well-known, but also some unknown pathophysiological factors that make treatment difficult. The ranges of medical procedures include a multidisciplinary approach with conservative methods to minimally invasive interventions to surgical treatment. Conservative procedures in acute nonspecific LBP include mainly rehabilitation and medications (NICE 2016, van Tulder *et al.* 2006). These non-invasive treatment methods are effective in 80 to 90 % of patients with LBP and therefore, conservative treatment is considered the method of choice for most patients with back pain syndromes. In the treatment of acute

nonspecific LBP, paracetamol is recommended as the first-line treatment and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or muscle relaxants are recommended as the second-line treatment. In some cases, acupuncture is used; however, today it is believed to be suitable only for chronic LBP (Furlan *et al.* 2005, Itoh *et al.* 2004) or a local anesthetic is applied. Collagen-containing products intended for topical application have also recently extended the limited range of treatment options (Pavelka *et al.* 2019). Other possible therapeutic approaches have been postulated. These include (for example) newer intradiscal therapies (Charneux *et al.* 2017, Knezevic *et al.* 2017), modulation of galanin receptors (Zhang *et al.* 2019), modulation of TRPA-1 (Liu *et al.* 2019, Yamamotova *et al.* 2017), monoclonal antibody tanezumab (Webb *et al.* 2018), etc. (Bhangare *et al.* 2017).

One of the major causes of musculoskeletal pain is weakness of the internal and external joint stabilization systems. The basic component of these systems is collagen, the sufficient content and quality of, which are essential for the intact function of these structures. A lack of collagen or failure of its composition leads to weakening of the support systems and joint hypermobility, especially in non-physiological positions. This leads to premature wear of these systems and further increases the risk of progressive degeneration of structures such as cartilage. Slack hypermobile elements of the support system stimulate pain receptors and lead to muscle tension around the joints (Milani 2010, Stone *et al.* 1997). On the basis of these findings, collagen-containing products for local administration (as medical devices generally known as MD-products) have been developed. These include the MD-Lumbar, MD-Neural and MD-Muscle products (Guna, Milano, Italy) used in our study. Patients with acute lumbar spine pain were enrolled if their condition required the administration of local anesthetics or collagen-containing products. This study evaluated the efficacy and safety of the MD-Lumbar, MD-Neural and MD-Muscle products in comparison to the subcutaneously administered local anesthetic trimecaine.

## Methods

### Patients

Adult outpatients of both sexes who met the diagnostic criteria for acute lumbar spine pain, defined as LBP lasting no more than three months, were enrolled in



a prospective, single-blind clinical trial titled FUTURE-MD-Back Pain. A total of 97 patients were enrolled and were randomized into two groups. Randomization was performed by a generator (available from [www.randomization.com](http://www.randomization.com)) using random permuted blocks (blocks of 20 subjects), with a randomization ratio of 3:1. All patients underwent in total seven visits (V): V1 – Day 0, V2 – Day 3±2, V3 – Day 7±2, V4 – Day 11±2, V5 – Day 14±2, V6 – Day 18±2, and V7 – Day 32±2.

#### Materials and chemicals

The study mixture of MD-Lumbar MD, MD-Muscle and MD-Neural ("A") was administered subcutaneously to the first group of patients aged 26-70 years (n=73, including 24 males and 49 females) and Mesocaine 1 % (trimecaine hydrochloride) ("B") was subcutaneously administered to the second group aged 26-66 years (n=24, 7 men and 17 women). The combination of MD-Muscle (1 ml), MD-Lumbar (2 ml) and MD-Neural (1 ml) for a total of 4 ml per dose or Mesocaine 1 % 4 ml per dose were administered in the form of subcutaneous paravertebral injections into eight pre-specified points (0.5 ml per one application point) for a total duration of three weeks. A total of five applications were made in each patient (twice the first week, twice the second week and once the third week). If a subject not completing the study was replaced, the new subject received the same product as the patient excluded from the clinical trial.

MD-Lumbar, MD-Neural and MD-Muscle are medical devices designed to improve mobility and reduce pain in the lumbar spine area. Collagen is the primary active ingredient of these combined products. The effect of topical collagen administration is structural and functional. Collagen is directly delivered to the area where it is lacking to strengthen, give structure and protect joint cartilage, tendons, ligaments and joint capsules by creating an adhesive barrier (Milani 2010). The transport of collagen along with the other ingredients to the local destination is based on a patented "collagen delivery system". When using this system, a temporary porous collagen matrix forms in the tissue where the product is applied, and gradually releases the active substances into the targeted area at a defined speed (depending on the porosity of the matrix), thus ensuring prolonged activity. The main therapeutic functions of collagen include the barrier effect, lubricating activity and support of potential concomitant analgesic medication. Collagen helps to

improve the functionality of the joints, improves the profile of the collagen fibres and, consequently, all the anatomical collagen-containing structures. When strengthening the joint stabilization systems with locally administered collagen, an analgesic effect is achieved in addition to a structural recovery (creating biological support, so-called bioscaffold). The locally administered collagen in these products helps to relieve painful muscle tension in the region and restore its physiological function. Therefore, it helps to eliminate the cause of pain and to normalize the function of the affected joint and its supporting apparatus. The other ingredients of individual collagen-containing products differ (Randelli *et al.* 2018).

In addition to collagen, MD-Lumbar contains an extract from the bark and roots of the medicinal plant *Hamamelis virginiana*. The active ingredients of this extract are tannins, organic acids and essential oils; the extract has anti-inflammatory and antioxidant effects. It protects tissues at the injection site from the development of the inflammatory process that occur secondary to degenerative changes of the connective tissue; this inflammation further damages the tissues affected by degeneration. The anti-inflammatory effect of the extract from *Hamamelis virginiana* thus contributes to the effect of collagen. The extract, in addition to its antioxidative action, protects the integrity of tissues at the application site from the effects of harmful oxygen radicals.

MD-Neural is a medical device designed primarily to suppress neuropathic pain in different locations *via* its effect on the collagen component of the perineurium. In addition to collagen, it contains an extract from the medicinal plant *Citrullus colocynthis*. The extract from this plant is used in low concentration dilution in traditional medicine as a spasmolytic and analgesic. The analgesic effects of the ingredients (e.g. bitter compounds, triterpenes, and resins) are used in neuropathic pain, i.e. the stabbing pain typical for lumbago and sciatica.

MD-Muscle is a medical device which acts as an analgesic due to its effect on muscle tissue. In addition to collagen, it contains an extract from the medicinal plant *Hypericum perforatum*. Besides showing antidepressant action, this extract has anti-inflammatory and analgesic effects. It contains the full spectrum of active ingredients (e.g. hypericin, hyperforin, tannins, flavonoids) with anti-inflammatory, analgesic and regenerative effects. Its analgesic effects can be useful in cases of neuropathic and muscle pain.

Trimecaine (product Mesocaine 1 %) belongs to



the group of medicines that produce local tissue anesthesia. It is an amide local anesthetic with a moderately long effect, which is rapidly and well absorbed. It inhibits genesis and conduction of painful stimuli and other centripetal impulses generated by pressure, tension, heat, etc. The anesthetic effect occurs within 15 min after administration and lasts for 60-90 min.

#### Evaluation of effectiveness

Both exertional and rest pain were measured by visual analogue scale (VAS) at each visit. Additionally, both Thomayer distance (expressed in cm) and Lassegue test were evaluated on V1, V3, V6, and V7. A quality of life questionnaire (EuroQol) and Oswestry Disability Index were measured on V2, V6, and V7. During the whole treatment period (i.e. V1-V6), the total paracetamol consumption was evaluated. Finally, the tolerability of both treatments was assessed by the patients during V6 and V7.

#### Statistical analysis

Thomayer distance, Oswestry Disability index, EuroQol and VAS were evaluated using repeated measures analysis and *post hoc* Fisher's LSD (Least Significant Difference) test. Paracetamol consumption was evaluated using a one-tailed T-test. Treatment tolerability was assessed using the chi-square test.

## Results

Patients were recruited for a total of about six

weeks and a three day wash-out period was carried out, during which all analgesic and anti-inflammatory treatments were discontinued and patients were only allowed to use paracetamol. After the baseline examination, the evaluated products were administered for three weeks followed by a two week follow-up (for a total of 7 visits). The efficacy of the treatment was evaluated at individual visits. The tolerability of the treatment was assessed at the same time, both by the patient and by the attending physician. The current intensity of lumbar spine pain was measured by means of a horizontal visual analogue scale (VAS). The efficacy was also evaluated by identifying trigger points, evaluation of back muscle spasms, examination of the Thomayer distance and the Lassegue test. In addition, the EuroQol questionnaire (characterizing the quality of life of the patient) and the Oswestry questionnaire (Oswestry Disability Index) were also used for evaluation. The Oswestry questionnaire, which was completed at V2 and V6, quantifies the restriction of daily activities due to LBP, quantifies the subjective complaints of the patient and expresses the degree of disability, i.e. it reflects also the quality of life of the patient. The final examination was performed two weeks after the last treatment administration. The final examination (follow-up) included, besides the clinical examination, the overall efficacy of the treatment assessed by the physician and by the patient, as well as the patient's functional status. The patients again completed the final EuroQol and Oswestry questionnaires. The schematic design of the study is given in Table 1a.

**Table 1a.** Clinical study design.

Examination	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7 (follow-up)
	Day 0 Week 0	Day 3±2 Week 1a	Day 7±2 Week 1b	Day 11±2 Week 2a	Day 14±2 Week 2b	Day 18±2 Week 3	Day 32±2 Week 5
Baseline examinations	+	-	-	-	-	-	-
Medical history	+	-	-	-	-	-	-
Clinical examination	+	+	+	+	+	+	+
Laboratory assessments	+	-	-	-	-	-	-
BP	+	+	+	+	+	+	+
Current treatment	+	+	+	+	+	+	+
Product administration	-	+	+	+	+	+	-
VAS – evaluation of efficacy by the patient, by the physician	+	+	+	+	+	+	+
EuroQol questionnaire	-	+	-	-	-	+	+

**Table 1b.** Characteristics of the population.

Item	MD inj.	Mesocaine inj.
<i>Number of patients</i>		
- men	24	7
- women	49	17
- total	73	24
<i>Patient age (years)</i>		
- men	48.1 ± 12.8	46.4 ± 13.6
- women	55.0 ± 10.7	56.6 ± 10.0
<i>Analgesic treatment before the YES/NO</i>		
	42/31 (57.5 %)	14/10 (58.3 %)

\* – statistically significant difference from baseline  $p < 0.05$  (MANOVA and *post hoc* Fisher's LSD test). The difference between the groups was not significant.

Both evaluated populations were comparable in their composition. In terms of median age, and in terms of the proportion of patients previously taking analgesics, there were no statistically significant differences between the populations. The characteristics of the population are schematically shown in Table 1b, which shows the number of patients with/or without analgesic treatment before entering the clinical trial.

Regarding the assessment of mobility by the measurement of the Thomayer distance (Table 2a), both treatments showed improvement in mobility (statistically significant reduction of the distance) during the treatment. This improvement was statistically significant from the baseline in both groups and there were no statistically significant differences between the treatment groups, although slightly better results were achieved in the group with the MD applications. No progress was observed regarding the Lassegue test values (also presented in Table 2b) during the treatment.

**Table 2a.** Thomayer distance.

Item	n (MD inj./Mesocaine inj.)	MD inj.	Mesocaine inj.
<i>Thomayer distance (cm), Visit 1</i>		12.2 ± 10.0	13.1 ± 9.16
<i>Thomayer distance (cm), Visit 3</i>		11.3 ± 9.64	11.0 ± 6.86
<i>Thomayer distance (cm), Visit 6</i>	73/24	8.07 ± 9.50*	9.42 ± 8.29*
<i>Thomayer distance (cm), Visit 7</i>			10.0 ± 7.52*

\* – statistically significant difference from baseline  $p < 0.05$  (MANOVA and *post hoc* Fisher's LSD test). The difference between the groups was not significant.

**Table 2b.** Lassegue test.

Item	n (MD inj./Mesocaine inj.)	MD inj.	Mesocaine inj.
<i>Lassegue test ≤ 45°, Visit 1</i>		Negative 73 times	Positive 1 time
<i>Lassegue test ≤ 45°, Visit 3</i>		Negative 73 times	Negative 23 times
<i>Lassegue test ≤ 45°, Visit 6</i>	73/24	Negative 73 times	Negative 24 times
<i>Lassegue test ≤ 45°, Visit 7</i>		Negative 73 times	Negative 24 times

The principal endpoints of the study included back pain assessed by patients using a visual analogue scale (VAS) (Tables 3a and 3b). Exertional and rest pain gradually decreased. There was no statistically significant difference between the study groups regarding the pain relief and its outcome. A statistically significant decrease

in exercise-induced pain from baseline was achieved in both groups from Visit 3 and statistically significant difference in rest pain was also recorded in the group treated with MD products from Visit 3 and in the group of patients treated with trimecaine from Visit 4. The difference between the treatment groups could be



attributed to the rather low number of patients treated in the trimecaine group. Another evaluated parameter was the consumption of the auxiliary analgesic (paracetamol) in the reference period (Table 4). As shown by the results, the consumption of paracetamol was significantly

lower in the group treated with MD preparations (approximately half) than in the group treated with Mesocaine. The difference is statistically and clinically significant ( $p=0.0485$ ) in favor of MD injections.

**Table 3a.** Visual analogue scale for exertional pain (VAS), absolute values (cm), assessed by the patient.

Item	n (MD inj./Mesocaine inj.)	MD inj.	Stat.	Mesocaine inj.
VAS, Exertional pain, Visit 1		67.0 ± 12.6	NS	70.5 ± 12.3
VAS, Exertional pain, Visit 2		63.8 ± 12.1	NS	68.2 ± 17.3
VAS, Exertional pain, Visit 3		58.4 ± 15.1*	NS	62.0 ± 20.4*
VAS, Exertional pain, Visit 4	73/24	53.7 ± 18.0*	NS	55.2 ± 24.4*
VAS, Exertional pain, Visit 5		43.5 ± 20.1*	NS	42.9 ± 26.1*
VAS, Exertional pain, Visit 6		37.9 ± 22.3*	NS	39.3 ± 26.1*
VAS, Exertional pain, Visit 7		34.1 ± 22.1*	NS	37.3 ± 29.0*

\* – statistically significant difference from baseline  $p<0.05$  (MANOVA and *post hoc* Fisher's LSD test). The differences between groups were not statistically significant.

**Table 3b.** Visual analogue scale for rest pain (VAS), absolute values (cm), assessed by the patient.

Item	n (MD inj./Mesocaine inj.)	MD inj.	Stat.	Mesocaine inj.
VAS, Rest pain, Visit 1		59.0 ± 14.7	NS	59.2 ± 15.1
VAS, Rest pain, Visit 2		59.2 ± 15.2	NS	62.9 ± 18.8
VAS, Rest pain, Visit 3		52.3 ± 19.0*	NS	51.1 ± 19.4
VAS, Rest pain, Visit 4	73/24	45.7 ± 19.2*	NS	46.2 ± 22.2*
VAS, Rest pain, Visit 5		36.1 ± 20.2*	NS	33.3 ± 24.1*
VAS, Rest pain, Visit 6		31.5 ± 23.1*	NS	31.7 ± 25.2*
VAS, Rest pain, Visit 7		27.1 ± 21.9*	NS	30.8 ± 30.0*

\* – statistically significant difference from baseline  $p<0.05$  (MANOVA and *post hoc* Fisher's LSD test). The differences between groups were not statistically significant.

**Table 4.** Paracetamol consumption during Visits 1-6 (number of tablets).

MD inj. (n=73)	Mesocaine inj. (n=24)	p
13.7 ± 20.7	24.5 ± 28.9	One-tailed T-test * ( $p=0.0485$ )

\* – statistically significant difference between groups.

Tables 5a and 5b show treatment tolerability assessed by the patients (evaluation during Visits 6

and 7). Assessments of "very good tolerability" and "good tolerability" prevailed in both groups, in both intervals. The patients in both groups rated the tolerability of the treatment similarly at Visit 6; patients treated with MD products assessed the treatment tolerability slightly better at Visit 7. The assessment of tolerability decreased at Visit 7, whereas in the group treated with trimecaine tolerability decreased at Visit 6.

Table 6 shows the assessment of quality of life using the EuroQol questionnaire (the patient's previous health condition versus "today's" health condition at the reference control examination). The condition

**Table 5a.** Treatment tolerability (assessed by the patient) during Visit 6.

Category	MD inj.	Mesocaine inj.
<i>Very good</i>	50 (68.5 %)	17 (70.8 %)
<i>Good</i>	15 (20.5 %)	4 (16.7 %)
<i>Medium</i>	8 (11.0 %)	3 (12.5 %)
<i>Poor</i>	0	0

**Table 5b.** Treatment tolerability (assessed by patients) during Visit 7.

Item	MD inj.	Mesocaine inj.
<i>Very good</i>	51 (69.9 %)	14 (58.3 %)
<i>Good</i>	17 (23.3 %)	8 (33.3 %)
<i>Medium</i>	4 (5.48 %)	2 (8.33 %)
<i>Poor</i>	1 (1.37 %)	0

improvement from baseline is evident in both groups, with no statistically significant differences between the groups found.

Table 7 shows the selected results of the OSWESTRY questionnaire assessment, which expresses the degree of disability. The table shows improvement of

the patients' condition in both groups during the treatment with a slight tendency toward better results in the group with MD injections (mostly without a statistically significant difference between treatment groups).

**Table 6.** Quality of life questionnaire (EuroQol).

<i>In comparison with the health condition in the last 12 months, my health condition today is:</i>	Treatment	n (MD inj./ Mesocaine inj.)	2 <sup>nd</sup> Visit		6 <sup>th</sup> Visit		7 <sup>th</sup> Visit	
			(Frequency, %)	p	(Frequency, %)	p	(Frequency, %)	p
<i>Better</i>	MD inj.	73/24	3 (4.11 %)	n. s.	43 (58.9 %)	n. s.	44 (60.3 %)	n. s.
	Mesocaine inj.		2 (8.33 %)		13 (54.2 %)		15 (62.5 %)	
<i>Nearly the same</i>	MD inj.		39 (53.4 %)		23 (31.5 %)		23 (31.5 %)	
	Mesocaine inj.		9 (37.5 %)		9 (37.5 %)		6 (25.0 %)	
<i>Worse</i>	MD inj.		31 (42.5 %)		7 (9.59 %)		6 (8.22 %)	
	Mesocaine inj.		13 (54.2 %)		2 (8.33 %)		3 (12.5 %)	

**Table 7.** OSWESTRY questionnaire (Oswestry Disability Index).

Item	Treatment	n (MD inj./ Mesocaine inj.)	2 <sup>nd</sup> Visit	p	6 <sup>th</sup> Visit	p	7 <sup>th</sup> Visit	p
<i>Disability (%)</i>	MD inj.	73/24	27.5 ± 13.5	0.217	19.0 ± 13.9	0.214*	17.6 ± 13.5	0.310*
	Mesocaine inj.		34.5 ± 17.0		26.0 ± 19.3		23.3 ± 19.5	

Statistical significance of the difference, parametric and non-parametric evaluations. Parametric evaluation – the statistical significance of the difference between both drugs in a given interval for each item (MANOVA and *post hoc* Fisher's LSD test, MF). Non-parametric evaluation – in the type of disability according to the percent, the difference between the drugs is evaluated by chi-square test (\* – statistical significance,  $p < 0.05$ ).

## Discussion

In our study, we evaluated the efficacy and safety of combined products containing collagen which

were subcutaneously administered (MD-Lumbar, MD-Neural, MD-Muscle, Guna, Milano, Italy) for the treatment of patients with acute non-specific back pain. These MD-products represent a new concept in the

treatment of pain, based on strengthening the collagen matrix underlying the musculoskeletal system structures (the so called bioscaffold) and on the analgesic and antioxidative effects of these products. We compared the effects of the MD products with standard medicine, used for this indication, trimecaine (product Mesocaine 1 %) also in subcutaneous application. When the MD product is applied, a temporary porous collagen matrix forms in the tissue and the active substances are gradually released into the target area at a defined speed, thus ensuring their prolonged activity.

Collagen is the primary active ingredient of the MD products. The effect of locally applied collagen administration is structural and functional. The collagen is delivered directly to the areas where it is lacking and by creating so called adhesive barrier, it strengthens, gives structure and protects muscles, tendons and ligaments. It improves the profile of the collagen fibres and consequently, all collagen-containing anatomical structures. In addition, locally administered collagen helps to release painful muscle tension in the region and to restore its physiological function. Although the prompt analgesic activity of the MD products was not primarily expected, their administration removed the cause of pain. This may explain why their efficacy is comparable to other analgesic medications, although their analgesic effect is achieved by non-pharmacological means.

This study also has its limitations. The most important limitation is the absence of a placebo group in the study. This may be particularly important in diseases such as acute LBP, which usually have a limited duration (self-limited). However, the administration of placebo in this case also presents ethical problems.

There is lack of published data on injectable collagen in the treatment of back pain. Nevertheless, there is one randomized clinical study (Nitecka-Buchta *et al.* 2018) demonstrating the effectiveness of intramuscularly administered collagen in patients suffering from myofascial pain. The use of collagen was even superior to intramuscular administration of lidocaine. Additionally, the intraarticular injection of MD-preparations containing collagen exerted similar clinical effects as sodium hyaluronate in patients with knee osteoarthritis (Martin Martin *et al.* 2016).

Importantly, even the effectiveness of common clinically used injections with local anesthetics, either alone or in combination with corticosteroids remains disputable (Manchikanti *et al.* 2016) and is mostly based on empirical data. Some authors also mention the

so-called "needle effect", i.e. an observable beneficial effect caused by puncture with a needle only. Hence, the recorded effect in our study might be at least partially attributed to needle stimulation of some dermal/subdermal structures as previously reported in a meta-analysis by Manheimer *et al.* (2007). They concluded that acupuncture seems to have a genuine biological effect, as suggested by the small short-term improvements in pain and function compared to placebo in the treatment of osteoarthritis of the knee. On the contrary, the effectiveness of acupuncture alone in the treatment of LBP has recently been the subject of re-evaluation by NICE (2016) who have reported that acupuncture is no longer recommended for the management of LBP with or without sciatica. Therefore, the beneficial effects of the active pharmaceutical ingredients in the MD injections have been suggested as the principal explanation of the recorded effects.

Importantly, the good safety profile of the MD products are very valuable, especially in comparison to the commonly used NSAIDs, which possess a huge risk of gastrotoxicity, hepatotoxicity, cardiotoxicity and nephrotoxicity, namely after long-term use and/or the use of high daily doses. Therefore, locally applied treatment with collagen products represents a safer treatment option.

## Conclusions

The study results showed that in most evaluated efficacy parameters (e.g. pain assessed by visual analogue scale, functional parameters, questionnaires focusing on disability and quality of life):

- the efficacy of both treatments is comparable both in terms of quantification of the effect and its time course;
- the MD products are relatively without any risk of adverse effects;
- the MD product analgesic effect persisted even through follow-up examinations;
- a statistically and clinically significant difference in the consumption of paracetamol (as a system analgesic) was observed – approximately twice in treatment group B (trimecaine) compared to treatment group A (MD products), i.e. to achieve the same effect, significantly more rescue medications were consumed;
- the tolerability was very good or good in both groups, but was statistically better in the MD products group.





Finally, the study results can be assessed by noting that in patients with acute nonspecific back pain, collagen-containing combination products (i.e. MD-Lumbar, MD-Neural, MD-Muscle) have a comparable efficacy with the standardly used trimecaine; the advantages of these products include lower consumption of supplemental analgesics and better tolerability. According to the results of this study, these products could properly extend the current relatively

limited range of treatment methods available for acute non-specific back pain.

### Conflict of Interest

There is no conflict of interest.

### Acknowledgements

This work was supported by PROGRESS Q 35.

### References

- BHANGARE KP, KAYE AD, KNEZEVIC NN, CANDIDO KD, URMAN RD: An analysis of new approaches and drug formulations for treatment of chronic low back pain. *Anesthesiol Clin* **35**: 341-350, 2017.
- CHARNEUX L, DEMOULIN C, VANDERTHOMMENT M, TOMASELLA M, FERRARA MA, GROSDENT S, BETHLEN S, FONTAINE R, GILLET P, RACARU T, KAUX JF: Platelet-rich plasma (PRP) and disc lesions: a review of the literature (in French). *Neurochirurgie* **63**: 473-477, 2017.
- FURLAN AD, VAN TULDER M, CHERKIN D, TSUKAYAMA H, LAO L, KOES B, BERMAN B: Acupuncture and dry-needling for low back pain: an updated systematic review within the framework of the Cochrane collaboration. *Spine* **30**: 944-963, 2005.
- ITOH K, KATSUMI Y, KITAKOJI H: Trigger point acupuncture treatment of chronic low back pain in elderly patients - a blinded RCT. *Acupunct Med* **22**: 170-177, 2004.
- KNEZEVIC NN, MANDALIA S, RAASCH J, KNEZEVIC I, CANDIDO KD: Treatment of chronic low back pain - new approaches on the horizon. *J Pain Res* **10**: 1111-1123, 2017.
- LIU D, SUN M, XU D, MA X, GAO D, YU H: Inhibition of TRPA1 and IL-6 signal alleviates neuropathic pain following chemotherapeutic bortezomib. *Physiol Res* **68**: 845-855, 2019.
- MANCHIKANTI L, HIRSCH JA, FALCO FJ, BOSWELL MV: Management of lumbar zygapophysial (facet) joint pain. *World J Orthop* **7**: 315-337, 2016.
- MANHEIMER E, LINDE K, LAO L, BOUTER LM, BERMAN BM: Meta-analysis: acupuncture for osteoarthritis of the knee. *Ann Intern Med* **146**: 868-877, 2007.
- MARTIN MARTIN LS, MASSAFRA U, BIZZI E, MIGLIORE A: 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"). *BMC Musculoskelet Disord* **17**: 94, 2016.
- MILANI L: A new and refined injectable treatment for musculoskeletal disorders. Bioscaffold properties of collagen and its clinical use. *Physiol Reg Med* **5**: 3-15, 2010.
- NICE: Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. NICE guideline NG 59, 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG59> (accessed 11 June 2019).
- NITECKA-BUCHTA A, WALCZYNSKA-DRAGON K, BATKO-KAPUSTECKA J, WIECKIEWICZ M: Comparison between collagen and lidocaine intramuscular injections in terms of their efficiency in decreasing myofascial pain within masseter muscles: a randomized, single-blind controlled trial. *Pain Res Manag* **2018**: 8261090, 2018.
- PAVELKA K, JAROSOVA H, SLEGLOVA O, SVOBODOVA R, VOTAVOVA M, MILANI L, PROCHAZKA Z, KOTLAROVA L, KOSTIUK P, SLIVA J, MERONI AM: Chronic low back pain: current pharmacotherapeutic therapies and a new biological approach. *Curr Med Chem* **26**: 1019-1026, 2019.
- RANDELLI F, MENON A, GIAI VIA A, MAZZOLENI MG, SCIANCALEPORE F, BRIOSCHI M, GAGLIANO N: Effect of a collagen-based compound on morpho-functional properties of cultured human tenocytes. *Cells* **7**: E246, 2018.



- 
- VAN TULDER M, BECKER A, BEKKERING T, BREEN A, DEL REAL BT, HUTCHINSON A, KOES B, LAERUM E, MALMIVAARA A: Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J* **15** (Suppl 2): S169-S191, 2006.
- WEBB MP, HELANDER EM, MENARD BL, URMAN RD, KAYE AD: Tanezumab: a selective humanized mAb for chronic lower back pain. *Ther Clin Risk Manag* **14**: 361-367, 2018.
- YAMAMOTOVA A, HRABAK P, HRIBEK P, ROKYTA R: Do multiple body modifications alter pain threshold? *Physiol Res* **66** (Suppl 4): S493-S500, 2017.
- ZHANG Y, GAO Y, LI CY, DONG W, DONG Y, LI MN, LIU YN, XU SL: Galanin receptor 1 plays an antinociceptive effect via inhibiting PKA activation in the nucleus accumbens of rats with neuropathic pain. *Physiol Res* **68**: 511-518, 2019.
-



THERAPEUTICS

G. Posabella

## RIASSUNTO

Scopo dello studio è valutare l'efficacia del trattamento con una nuova metodica, la propulsione di O<sub>2</sub> ad alta pressione (2,5 atm) allo scopo di veicolare MD-KNEE + Zeel® T in pazienti con condropatia femoro-rotulea *versus* controlli trattati con nimesulide + condroitinsolfato.

– Ai pazienti (40, divisi in 2 Gruppi omogenei) è stato somministrato un questionario volto a registrare il grado di inabilità conseguente alla condropatia; è stato adottato l'indice WOMAC per la scala del dolore, della funzionalità e della rigidità dell'arto inferiore e l'Indice di Lequesne per la limitazione funzionale.

– Le valutazioni sono state effettuate prima dell'inizio del trattamento e a 1, 2, 3, 6 e 12 settimane dalla prima somministrazione.

La veicolazione di MD-KNEE + Zeel® T è stata effettuata con la propulsione di O<sub>2</sub> puro (98%) alla pressione di 2,5 atm, per mezzo di un manipolo appoggiato alla cute, una volta a settimana per 12 settimane consecutive *vs* la somministrazione giornaliera *per os* di nimesulide + condroitinsolfato.

I risultati sono stati valutati statisticamente con il t di Student e sono risultati significativi con  $p < 0,0001$  sia con la scala WOMAC, sia con l'Indice di Lequesne.

– Nel Gruppo trattato con propulsione di O<sub>2</sub> + MD-KNEE + Zeel® T si registra una più rilevante riduzione del punteggio WOMAC e dell'indice di Lequesne, la totale assenza di effetti collaterali, il basso costo di trattamento rispetto al Gruppo trattato con farmaci convenzionali *per os*.

**PAROLE CHIAVE** CONDROPATIA FEMORO-ROTULEA, MD-KNEE, ZEEL® T, NIMESULIDE, CONDROPROTETTORI, FISIATRIA, ORTOPEDIA

**SUMMARY:** The aim of this study is to evaluate the effectiveness of the treatment with a new method, the propulsion of high pressure O<sub>2</sub> (2.5 atm) to transmit MD-KNEE + Zeel® T in patients with patello-femoral chondropathy *vs* controls receiving nimesulide + chondroitinsulphate.

– 40 patients (divided into 2 Groups) were administered 2 questionnaires to record the degree of disability resulting from the chondropathy; it has been adopted the

## TERAPIA DELLA CONDROPATIA FEMORO-ROTULEA CON MD-KNEE + ZEEL® T VEICOLATI CON PROPULSIONE DI O<sub>2</sub> VS NIMESULIDE + CONDROITINSOLFATO

*PATELLO-FEMORAL CHONDROPATHY TREATED WITH MD-KNEE + ZEEL® T TRANSMITTED WITH O<sub>2</sub> VS NIMESULIDE + CHONDROITIN SULPHATE*

### INTRODUZIONE

Le condropatie sono definite genericamente come una sofferenza del tessuto cartilagineo.

– La condropatia femoro-rotulea è una patologia articolare ad eziopatogenesi meccanica microtraumatica reiterata (FIG. 1).

La cartilagine articolare è formata da un tessuto connettivo elastico che riveste le estremità dei capi articolari, caratterizzato da notevole resistenza alla pressione ed alla trazione.

– Una biomeccanica articolare scorretta, con il ripetersi di fenomeni microtraumatici, può ingenerare la sofferen-

WOMAC Index for the pain scale, function and stiffness of lower limbs and the Lequesne Index concerning the functional limitation.

The evaluation was performed before treatment and after 1, 2, 3, 6 and 12 weeks since the first administration.

The conveyance of MD-KNEE + Zeel® T was performed with the propulsion of O<sub>2</sub> (98%), 2.5 atm pressure, supported by a device leaned on the skin, once a week for 12 weeks *vs* a daily oral administration of nimesulide + chondroitin.

– The results were evaluated with t Student and are statistically significant at  $p < 0.0001$ , both with the WOMAC index of pain, stiffness

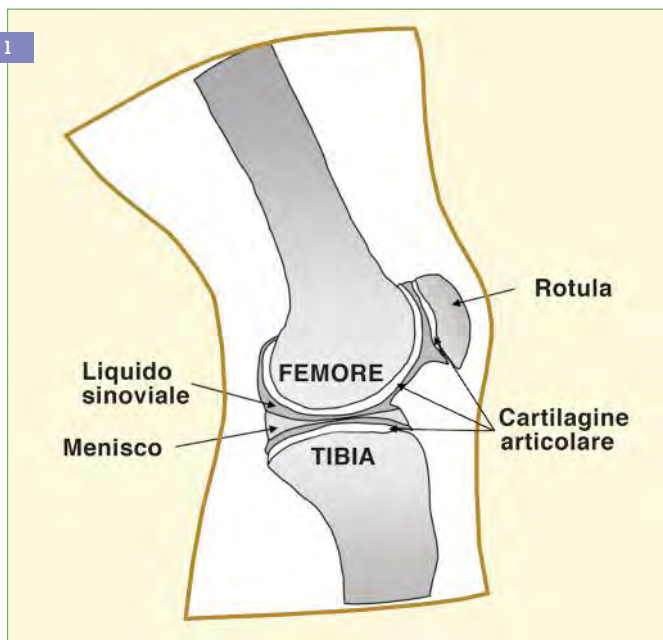
and joint function and with the scale, that assesses the Lequesne algo-functional index in patients receiving O<sub>2</sub> + MD-KNEE + Zeel® T. It is noteworthy the absolute lack of side effects in the Group treated with O<sub>2</sub> infusion + low dose medication + medical device in addition to the low cost of treatment if compared to that of the Group treated with oral conventional medications.

**KEY WORDS:** PATELLO-FEMORAL CHONDROPATHY, MD-KNEE, ZEEL® T, NIMESULIDE, CHONDROPROTECTORS, PHYSIATRICALS, ORTHOPAEDICS



FIG. 1

**Anatomia schematica del ginocchio, norma laterale.**  
 - Per condromalacia rotulea si intende la sofferenza della cartilagine della rotula.  
 Raramente si giunge all'ulcerazione della cartilagine con esposizione dell'osso sottostante.



za della cartilagine della troclea femorale e della rotula.

La funzione della cartilagine è simile a quella di un *cuscinetto ammortizzatore* che protegge i normali rapporti articolari e permette il movimento (FIG. 2).

- Per facilitare ulteriormente lo scorrimento senza attriti, l'articolazione produce il liquido sinoviale a prevalente funzione lubrificante.

Una cartilagine sana permette lo scorrimento reciproco delle superfici articolari ed è in grado di ammortizzare bene il carico durante i movimenti.

- La condromalacia rotulea si presenta anatomo-patologicamente come una sofferenza della cartilagine della rotula e della troclea femorale che si

affronta sulla rotula.

Più frequentemente la cartilagine colpita è quella del compartimento laterale.

Le lesioni variano secondo la gravità della lesione cartilaginea (FIG. 3).

- Frequentemente i pazienti sofferenti di questa patologia presentano alterazioni della biomeccanica articolare: l'**angolo Q** del ginocchio (angolo tra femore e tibia) è più aperto medialmente, tendente al valgismo; la tibia è atteggiata in extrarotazione; può essere presente una tensione eccessiva dei mm. ischio-crurali, che provoca forze di impatto maggiori tra troclea e rotula; quest'ultima può essere (anatomicamente) "alta" (*tendine del quadricipite retratto*) o "bassa" (*tendine rotuleo retratto*).

Un'area comune di mal allineamento intrinseco è l'orientamento del *tendine rotuleo* in relazione al meccanismo degli estensori, definito come angolo Q (FIG. 4).

Quest'angolo esprime la relazione tra la tuberosità tibiale ant. e la spina iliaca ant. sup.; esso si determina - in direzione distale - dall'intersezione di un segmento tracciato dalla spina iliaca ant. sup. al centro della rotula con un segmento che unisce la tuberosità tibiale ant. al centro della rotula.

- L'angolo Q è normalmente inferiore a 10° nel maschio e a 15° nella femmina. Il limite superiore di un angolo Q normale è compreso tra 13° e 15°.

Un angolo Q > 15° può dipendere dall'aumento dell'antiversione del femore, dalla torsione tibiale esterna e dalla lateralizzazione della tuberosità tibiale ant. che determina un aumento delle forze lateralizzanti la rotula durante la contrazione muscolare, secondo "la legge del valgo".

- È necessario menzionare il concetto di angolo Q "statico" ed angolo Q "dinamico". In questo caso un m. vasto mediale - componente obliqua (VMO) ipotonico può trasformare un angolo Q statico rientrante nei valori normali in un angolo Q dinamico predisponente alla patologia femoro-rotulea.

La diminuzione dell'angolo Q non provoca la possibile lussazione mediale della rotula, ma è responsabile dell'aumento delle forze di compressione sul compartimento tibio-femorale mediale, attraverso un incremento dell'orientamento in varo dell'articolazione del ginocchio e conseguente progressivo danneggiamento del compartimento articolare mediale.

Occorre ricordare che la cartilagine articolare, in senso generale, ritrova più facilmente la propria forma originale dopo sforzi intensi, ma temporalmente limitati.

Al contrario, dopo sforzi di minor intensità prolungati nel tempo (ad es. sport di *endurance* o di grande *endurance*), la cartilagine evidenzia una marcata sofferenza meccanica.

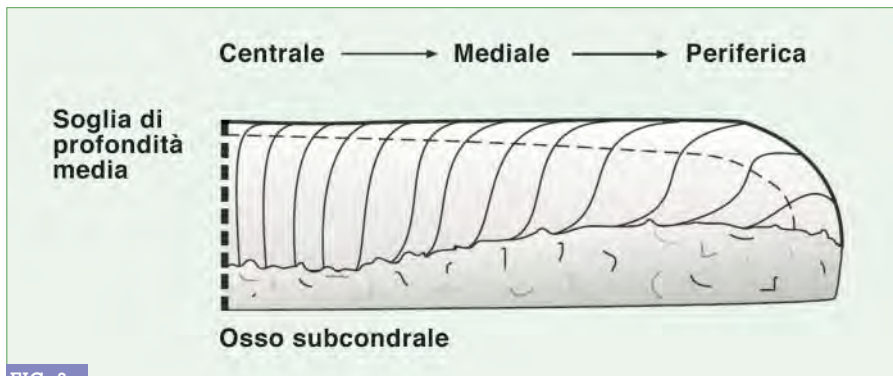


FIG. 2

**Schema dell'architettura normale delle fibre collagene.**  
 - Sono indicate le lamine sec. la posizione nell'articolazione.

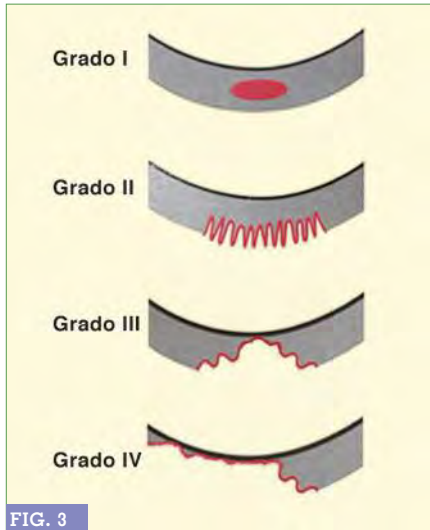


FIG. 3

L'antiversione femorale è un segno clinico che compare quando la rotazione interna della diafisi femorale porta il solco femorale mediale rispetto alla tuberosità tibiale ant. ed il *tendine rotuleo* più lateralmente rispetto alla rotula, aumentando – così – la forza vettoriale laterale che si esercita su di essa durante la contrazione del m. quadricipite.

Un altro fattore intrinseco è rappresentato dalla lassità del quadrante antero-mediale della rotula (sia statico, sia dinamico).

La stabilità rotulea statica è garantita dai legamenti femoro-rotulei che circondano il tessuto capsulare.

La diminuita stabilità statica mediale, accompagnata da un'eccessiva tensione del compartimento laterale (retinacolo, fascia aponeurotica ileo-tibiale), può portare ad eccessiva tensione da parte delle strutture.

– Questo mal allineamento è definito come “sindrome da iperpressione laterale” ed è radiologicamente evidenziabile a 30° di flessione del ginocchio.

Per quanto riguarda la componente dinamica, il mal allineamento rotuleo può essere la risultante di una meccanica patologica del VMO (iposviluppo, affezioni displasiche, atrofia post lesionale).

Il VMO, infatti, garantisce la stabilizzazione dinamica dell'articolazione fe-

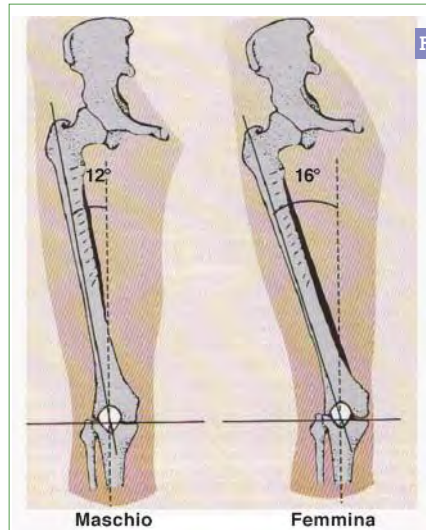


FIG. 4

La misurazione dell'angolo Q permette di valutare l'allineamento del sistema estensore dell'arto inferiore.

– Nel ginocchio mal allineato il suo valore aumenta o diminuisce rispetto ai valori normali, che differiscono leggermente nei due sessi.

Un aumentato valgismo del ginocchio comporta un aumento dell'angolo Q.

moro-rotulea (è l'unico stabilizzatore dinamico mediale).

– La sua inserzione è al III prossimale della rotula con un angolo di 55° rispetto all'asse verticale della stessa.

► La sua azione peculiare è quella di controbilanciare il m. vasto laterale (VL) durante la contrazione e di provvedere al tensionamento dei legamenti.

In condizioni patologiche il VMO non raggiunge il III superiore o la metà della rotula, e la sua linea d'azione è più verticale e – quindi – meno efficace.

La combinazione di queste anomalie compromette la funzione stabilizzante mediale del VMO.

Test EMG sui muscoli del ginocchio sanno evidenziano che il rapporto tra le attività del VMO e del VL è di 1:1 e che quella del VMO è di tipo tonico.

Test eseguiti sul ginocchio che presenta sindrome femoro-rotulea evidenzia-

no un rapporto VMO/VL < 1:1 e che l'attività del VMO è di tipo fasico; questo può essere il risultato di una perdita di asimmetria del m. quadricipite (un versamento di 20-30 ml può inibire il VMO, mentre uno di 50-60 ml può inibire l'attività del VL) con conseguente slittamento laterale della rotula.

Anche la retrazione o l'ipertonica permanente del m. retto femorale può provocare un'iperpressione rotulea a partire da 30° di flessione, determinando anche il basculamento anteriore del bacino; in questo caso i mm. ischio-crurali si allungano, diminuiscono il freno verticale femoro-tibiale favorendo – così – la traslazione anteriore della tibia che aggrava il sovraccarico rotuleo.

– Un'importante retrazione dei mm. ischio-crurali può determinare un ginocchio flesso con disarmonia rotatoria.

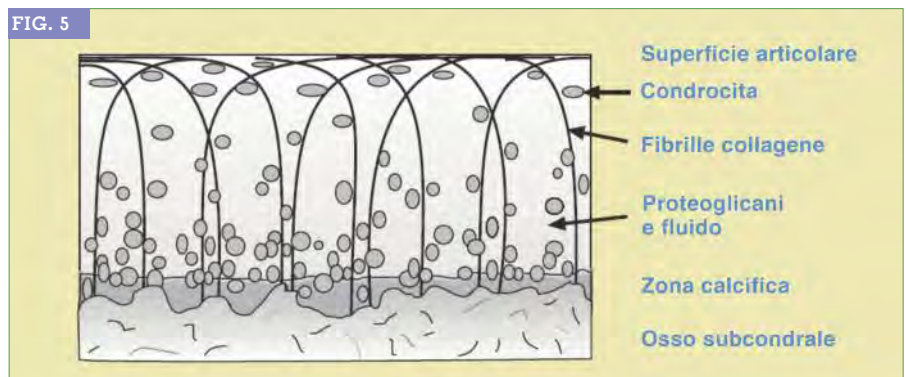


FIG. 5



TAB. 1

WOMAC Arto inferiore – DOLORE
<p><b>Quanto dolore ha:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Camminando?</li> <li>● Salendo o scendendo le scale?</li> <li>● A letto, di notte?</li> <li>● Alzandosi da e sedendosi su una sedia?</li> <li>● Stando in piedi?</li> </ul>

WOMAC Arto inferiore – RIGIDITÀ
<p><b>Qual è il grado di rigidità della sua articolazione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Alzandosi la mattina?</li> <li>● Quando si muove dopo essere stato seduto, a letto o a riposo durante la giornata?</li> </ul>

TAB. 2

## LA CARTILAGINE DEL GINOCCHIO CONSUMATA

L'espressione clinica dell'osteoartrosi si manifesta con sintomatologia varia; l'evoluzione è lenta e poco prevedibile. I sintomi clinici dell'osteoartrosi sono: dolore osteoarticolare, rigidità articolare, crepitii, deformazione articolare, limitazioni funzionali.

### Stati dolorosi

- si manifestano alla deambulazione, salendo e scendendo le scale;
- aumentano con lo sforzo, accompagnati da rigidità mattutina di breve durata.

### Stati infiammatori

- talora di grado marcato, con recrudescenza notturna;
- presenza di versamento articolare, a volte abbondante.

Nella concezione più attuale l'osteoartrosi viene distinta dal fisiologico invecchiamento della cartilagine e definita come vera e propria malattia il cui *primum movens* è rappresentato da un'alterazione metabolica del condrocita.

La condropatia femoro-rotulea è costituita da un insieme di alterazioni morfofunzionali che determinano l'insorgenza di una gonalgia anteriore.

– Dal punto di vista eziopatogenetico le alterazioni alla base di questa patologia sono essenzialmente riconducibili ad un mal allineamento, oppure ad una displasia della rotula e/o della troclea femorale.

Oltre ai fattori di natura anatomica e biomeccanica, vi sono una serie di fattori funzionali che, se si determinano nell'individuo "predisposto", possono provocare l'insorgenza o l'aggravamento della sintomatologia (età, peso corporeo, professione, attività sportiva, etc.).

Le lesioni e il dolore alle strutture del ginocchio sono molto comuni nella popolazione perchè la rotula è interposta

► Si comprende – quindi – come la maggior parte delle sindromi rotulee siano la conseguenza di una **disfunzionalità del sistema estensore** e, più in generale, delle strutture muscoloscheletriche, che devono essere corrette con trattamento riabilitativo o chirurgico.

La rotula, durante i movimenti di flesso-estensione del ginocchio, scorre all'interno della troclea femorale (*trecking* rotuleo): in estensione scorre verso l'alto, in flessione verso il basso. Si ricorda brevemente che la cartilagine è composta da una parte fluida (che dona la capacità di assorbire i traumi) e da una parte solida (che ne aumenta la resistenza).

– I tessuti cartilaginei sono connettivi in cui la matrice extracellulare (ECM) è notevolmente densa, compatta e consistente, tanto da imprigionare al proprio interno i condrociti (FIG. 5).

Questi, entro le *nicchie* che li ospitano, possono andare incontro a 1 o 2 mitosi *max*, per cui – spesso – si osservano piccoli gruppi (gruppi isogeni) di 2, 3 o 4 condrociti.

– Il componente più rappresentativo della cartilagine è il condroitinsolfato, le cui molecole sono stabilmente legate da numerosi ponti Zolfo.

– La cartilagine **non è vascolarizzata**, per cui le cellule possono effettuare gli scambi metabolici solo per diffusione attraverso la ECM.

TAB. 3

WOMAC Arto inferiore – FUNZIONALITÀ
<p><b>Quanta difficoltà ha:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Scendendo le scale?</li> <li>● Salendo le scale?</li> <li>● Alzandosi da una sedia?</li> <li>● Stando in piedi?</li> <li>● Piegandosi in avanti?</li> <li>● Camminando su un terreno piano?</li> <li>● Entrando/uscendo dall'auto?</li> <li>● Svolgendo le usuali occupazioni?</li> <li>● Infilandosi le calze?</li> <li>● Scendendo dal letto?</li> <li>● Stendendosi sul letto?</li> <li>● Entrando/uscendo dalla vasca da bagno?</li> <li>● Svolgere le pulizie quotidiane?</li> </ul>



nel sistema degli estensori e sottoposta a grandi forze durante l'attività motoria.

– Le strutture che possono essere associate al dolore ed alla instabilità femoro-rotulea comprendono:

- 1) i muscoli
- 2) il tendine rotuleo
- 3) la rotula (e suoi rapporti con il solco femorale)
- 4) i legamenti femoro-rotuleo e menisco-rotuleo
- 5) i cuscinetti adiposi (regioni infrarotulee e soprarotulee)
- 6) le borse delle regioni sovrarotulee e pararotulee
- 7) la membrana sinoviale e la capsula nella porzione antero-mediale ed antero-laterale dell'articolazione.

Il dolore localizzato all'articolazione femoro-rotulea è di frequente riscontro clinico e richiede la valutazione di vari elementi: allineamento anatomico; sistema di stabilizzazione statica e dinamica; livello di attività per determinare il carico articolare meccanico.

Il mal allineamento dell'articolazione femoro-rotulea può esitare in uno spostamento rotuleo laterale, associabile a sublussazione, lussazione o ad entrambe.

L'instabilità rotulea può essere classificata in III diversi gradi:

#### **I grado: lateralizzazione rotulea.**

Per aumento dell'**angolo Q**, durante la contrazione della muscolatura estensoria, si viene a creare una piccola area di contatto tra la superficie articolare rotulea e quella trocleare.

– La conseguenza di questa situazione provoca una sindrome da iperpressione laterale.

#### **II grado: accentuata inclinazione della rotula o sublussazione della rotula.**

Nel caso di eccessiva inclinazione rotulea si verifica un ispessimento ed una retrazione del retinacolo laterale associato ad ispessimento capsulare.

– Questa situazione determina, durante la flessione del ginocchio, un'inclinazione rotulea che esita in un'iperpressione laterale. Nei casi più gravi si assiste ad una vera e propria sublussazione

### INDICE FUNZIONALE DI LEQUESNE

TAB. 4

#### • **Dolore al ginocchio:**

A) Notturmo

Nessuno/ Secondo i movimenti / Anche stando immobile

B) Blocco mattutino

<1 min. / 1-15 min. / >15 min.

C) Stando in piedi o camminando in discesa per mezz'ora

No / Sì.

D) Camminando

No/Dopo una certa distanza / Immediatamente e

progressivamente

E) Alzandosi dalla sedia senza aiutarsi con le braccia

No / Sì / >15 min.

#### • **Massima lunghezza di marcia:**

Nessuna limitazione / Limitata, < 1 km / Circa 1 km (circa

15 min.) / 500-900 mt (8-15 min.) / 300-500 mt / 100-300 mt /

<100 mt / Con bastone o grucciona / Con due bastoni o grucce

#### • **Difficoltà nella vita quotidiana:**

Per salire un piano / Per scendere un piano / Per

accovacciarsi / Per camminare su un piano irregolare

laterale della rotula, generalmente provocata da una brusca contrazione del m. quadricipite a ginocchio esteso.

– Sublussazioni recidivanti causano, nel lungo periodo, una seria sofferenza della cartilagine rotulea e trocleare.

#### **III grado: lussazione della rotula.**

Condizione che porta a grave e progressiva sofferenza della cartilagine articolare.

### OBIETTIVO DELLO STUDIO

– Obiettivo di questo studio clinico controllato, randomizzato è la valutazione della risposta clinica alla somministrazione di FANS + un protettore della cartilagine *versus* MD (*Medical Device*) - KNEE + Zeel® T veicolati con la propulsione di O<sub>2</sub> in due Gruppi omogenei di pazienti affetti da condropatia femoro-rotulea.

### MATERIALI E METODI

Diversi studi clinici pubblicati sull'O<sub>2</sub> iperbarico hanno dimostrato i benefici di questo trattamento in diverse patologie della ECM.

La O<sub>2</sub> terapia iperbarica viene utilizzata come supporto e come azione anti-infiammatoria nella/e/nel ostiomielite, ferite ed ulcere necrotizzate, fasciti necrotiche, gangrena, piodermosi, ulcere cutanee, piede diabetico, psoriasi ed acne purulenta (1).

L'effetto della terapia topica dell'O<sub>2</sub> iperbarico è dovuto alla stimolazione dell'azione chemiotattica, della fagocitosi, della proliferazione dei fibroblasti e della neosintesi di collagene (soprattutto tipo I e tipo III), della proliferazione epiteliale e rimodellamento finale con processi a cascata (2).

L'O<sub>2</sub> presente nell'atmosfera penetra gli strati superficiali della cute fino alla profondità *max* di 0,25 – 0,40 mm, mentre l'O<sub>2</sub> trasportato dal flusso ematico ha minor influenza sugli strati più superficiali (3, 4).

– Uno studio *in vivo* [modello animale (suino adulto)] di Atrux-Tallau *et Al.* (5) ha evidenziato come l'O<sub>2</sub> raggiunga il derma, attraverso:

- 1) **penetrazione** (captazione);
- 2) **permeazione**.

La O<sub>2</sub> terapia iperbarica non riduce la vitalità dei neutrofili e le funzioni come la degranolazione e la fagocitosi; la lisi



ossidativa in risposta ai chemoattrattori rimane inalterata (6).

► **20 pazienti** randomizzati (**Gruppo A:** 15 M, 5 F) hanno ricevuto giornalmente **nimesulide + condroitina solfato**;

► **20 pazienti** randomizzati (**Gruppo B:** 15 M, 5 F) hanno ricevuto una somministrazione settimanale di **MD-KNEE** (Guna Laboratori, Milano) + **Zeel® T** (-Heel, Baden Baden-D), veicolati con propulsione di O<sub>2</sub>.

A tutti i pazienti sono state rese note le finalità e le modalità dello studio ed è stato richiesto il consenso informato scritto.

– All'atto dell'inclusione, a tutti i pazienti sono stati somministrati 2 questionari volti a definire il grado di inabilità conseguente alla condropatia.

Sono stati utilizzati la Scala **WOMAC** (*Western Ontario and Mc Master Universities Osteoarthritis Index*) per il dolore, la rigidità e la funzionalità degli arti inferiori (TABB. 1, 2, 3) e l'Indice di **Lequesne** per la limitazione funzionale (TAB. 4).

– Il WOMAC è probabilmente il test di riferimento per la valutazione dei risultati del trattamento delle patologie del ginocchio. Ciascun *item* WOMAC prevede 5 possibili risposte (da "nessuno" a "molto forte").

L'Indice di Lequesne assegna un punteggio ad ogni risposta prevista fino ad un totale che viene registrato e che rappresenta il valore di riferimento per la valutazione successiva.

Tali valutazioni sono state effettuate **prima** dell'inizio del trattamento e a **1, 2, 3, 6 e 12 settimane**.

L'analisi statistica è stata effettuata con il t di Student.

– Ogni paziente è stato sottoposto ad esame clinico per la valutazione della rispondenza ai criteri per **condropatia femoro rotulea**.

Ogni paziente, all'inclusione, ha esibito Rx recenti delle articolazioni.

– Queste sono state classificate sec. la Scala di Kellgren-Lawrence.

La Scala descrive 4 stadi 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.

– Lo studio include pazienti affetti da condropatia femoro rotulea documentata clinicamente e radiograficamente in Stadio I, II o III sec. Kellgren-Lawrence.

I pazienti inclusi nello studio non riferivano precedenti interventi chirurgici al ginocchio, nè patologie reumatiche o auto-immunitarie documentate pregresse o in corso.

– I 20 pazienti del **Gruppo A** hanno ricevuto nimesulide bustine 100 mg + gattosaminglucuronoglicano solfato sale sodico 400 mg (Condral®) una volta al giorno *per os*.

– I 20 pazienti del **Gruppo B** hanno ricevuto **Zeel® T** 1 fiala + **MD-KNEE** 1 fiala applicati sulla cute del ginocchio, con propulsione di O<sub>2</sub>.

I pazienti sono stati trattati 1 volta/settimana, dopo accurata disinfezione cutanea (alcol o soluzione antisettica a base iodica).

La tecnica di propulsione con O<sub>2</sub> puro (98%) è stata eseguita con un'apparecchiatura che concentra l'O<sub>2</sub> dall'aria ambientale (filtri di zeolite) e che – tramite un compressore – eroga O<sub>2</sub> alla pressione di 2,5 atm, tramite un manopolo appoggiato sulla cute (MAYA Beauty Engineering, Oxyendoderma Medica).

– Il paziente è stato adagiato in posizione supina con il ginocchio interessato lievemente flesso grazie ad un cu-

scinetto popliteo; sono stati applicati sulla zona da trattare MD-KNEE + Zeel® T miscelati tra loro e con una soluzione sierica neutra.

– Subito dopo è stato erogato O<sub>2</sub> a 2,5 atm x 20 minuti.

• Il **Gruppo A** (nimesulide + condroitinsolfato) è composto da 15 M e 5 F di età media di 46,9 anni (*min* 28, *max* 65), con Deviazione Standard (DS) 11,8; media del BMI di 25,4 con DS 2,45.

È stata calcolata anche la massa grassa media, pari al 20,32 % con DS 7,04, valutando la circonferenza del collo, dell'addome e, nelle femmine, anche dei fianchi.

– Il punteggio WOMAC medio pre-trattamento era di **59 punti** (*min* 34, *max* 80), in una scala da 0 a 96.

– L'Indice algo-disfunzionale di Lequesne medio era di **18 punti** (*min* 12, *max* 22) in una scala da 0 a 24.

Il ginocchio interessato era il dx in 15 casi, il sn in 5.

• Il **Gruppo B** (MD-KNEE + Zeel® T + propulsione di O<sub>2</sub>) è composto anch'esso da 15 M e 5 F di età media di 49,4 anni (*min* 31, *max* 66) con DS 9,1; media del BMI di 24,4 con DS 2,4.

È stata calcolata anche la massa grassa media, pari al 26,11 % con DS 17,8, valutando la circonferenza del collo, dell'addome e, nelle femmine, anche dei fianchi.

– Il punteggio WOMAC medio pre-trattamento era di **58 punti** (*min* 42, *max* 89).

– L'Indice algo-disfunzionale di Lequesne medio era di **18 punti** (*min* 12, *max* 22).

Il ginocchio interessato era il dx in 10 casi, il sn in 10.

## RISULTATI

Tutti i pazienti hanno concluso il periodo di trattamento prefissato.

I risultati sono riportati secondo il Gruppo di appartenenza dei pazienti (A; B) ai **5 follow-up** eseguiti a distanza di **1, 2, 3, 6 e 12 settimane** dalla prima somministrazione.





• Dopo la **prima** settimana: i pazienti di entrambi i Gruppi hanno mostrato una **riduzione** del punteggio totale WOMAC rispetto al punteggio "basale", non statisticamente significativa.

– Il punteggio medio dei pazienti del Gruppo A è stato di **54 punti WOMAC** (*min 30, max 78*),  $p < 0,374$ .  
 – Il punteggio medio dei pazienti del Gruppo B è stato di **50 punti WOMAC** (*min 34, max 74*),  $p < 0,087$ .

• **Seconda** settimana: i pazienti di entrambi i Gruppi hanno mostrato una **riduzione** del punteggio WOMAC totale rispetto al punteggio precedente.  
 – Il punteggio medio dei pazienti del Gruppo A è stato di **53 punti WOMAC**

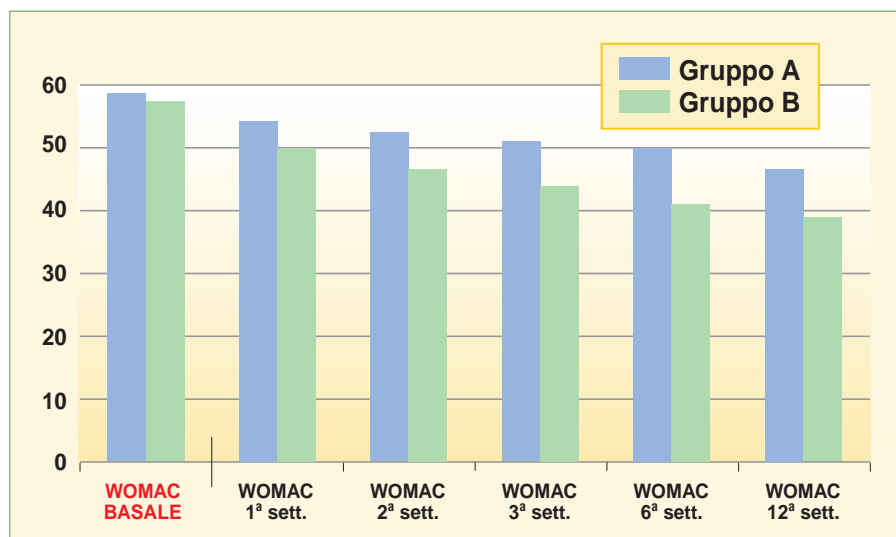
WOMAC BASALE	WOMAC 1ª settimana	WOMAC 2ª settimana	WOMAC 3ª settimana	WOMAC 6ª settimana	WOMAC 12ª settimana
36	30	30	30	34	34
34	30	30	30	32	34
66	54	54	50	52	48
34	30	30	32	34	34
72	68	64	64	66	55
68	62	62	58	60	54
68	62	64	62	60	56
68	62	60	60	60	50
70	68	60	58	52	48
68	60	58	50	50	46
68	60	58	54	50	46
70	68	60	54	54	46
66	60	60	58	60	48
39	34	34	34	32	32
70	70	68	66	66	64
80	78	76	74	72	70
36	34	34	34	30	32
34	30	34	34	34	32
48	44	40	40	42	42
78	74	70	70	68	66
<b>58,65</b>	<b>53,9</b>	<b>52,3</b>	<b>50,6</b>	<b>50,4</b>	<b>46,85</b>
<b>16,68</b>	<b>16,74</b>	<b>15,29</b>	<b>14,29</b>	<b>13,80</b>	<b>11,69</b>
<b>p</b>	<b>0,374401</b>	<b>0,217196</b>	<b>0,109516</b>	<b>0,096581</b>	<b>0,013509</b>

TAB. 5

**Gruppo A**  
 – WOMAC analitico (valutazione basale ed alla 1ª, 2ª, 3ª, 6ª e 12ª settimana dall'inizio della terapia).

TAB. 6  
**Gruppo B**  
 – WOMAC analitico (valutazione basale, ed alla 1ª, 2ª, 3ª, 6ª e 12ª settimana dall'inizio della terapia).

WOMAC BASALE	WOMAC 1ª settimana	WOMAC 2ª settimana	WOMAC 3ª settimana	WOMAC 6ª settimana	WOMAC 12ª settimana
42	38	38	36	34	28
46	38	34	30	36	32
64	60	48	48	52	44
44	38	38	36	34	36
89	74	68	66	68	60
60	60	56	50	44	46
46	44	44	42	40	40
42	40	34	34	30	28
86	72	68	66	64	60
46	36	30	30	28	24
46	38	40	42	38	34
80	74	68	60	54	50
77	70	60	52	45	38
76	60	60	58	54	50
64	49	45	40	34	34
49	38	34	30	24	24
42	34	34	34	30	32
50	42	42	40	34	34
68	60	60	58	50	52
52	34	34	36	34	32
<b>58</b>	<b>49,95</b>	<b>46,75</b>	<b>44,4</b>	<b>41,35</b>	<b>38,9</b>
<b>15,91</b>	<b>14,63</b>	<b>13,17</b>	<b>12,03</b>	<b>12,14</b>	<b>10,98</b>
<b>p</b>	<b>0,086603</b>	<b>0,01551837</b>	<b>0,00317</b>	<b>0,0004773</b>	<b>0,00005</b>



TAB. 7 Differenze progressive del WOMAC medio nei 2 Gruppi di pazienti (A; B).

(min 30, max 78),  $p < 0,217$ .

– Il punteggio medio dei pazienti del Gruppo B è stato di **47 punti** WOMAC (min 30, max 68),  $p < 0,0047$ .

• **Terza** settimana: i pazienti di entrambi i Gruppi hanno mostrato una riduzione nel punteggio totale WOMAC rispetto al punteggio precedente.

– Il punteggio medio dei pazienti del Gruppo A è stato di **51 punti** WOMAC (min 30, max 74),  $p < 0,0109$ .

– Il punteggio medio dei pazienti del Gruppo B è stato di **44 punti** WOMAC (min 30, max 66),  $p < 0,0031$ .

• **Sesta** settimana: tra la 3ª e la 6ª settimana dal primo trattamento, non si è verificata alcuna variazione del punteggio medio WOMAC dei pazienti del Gruppo A, mentre il punteggio medio

WOMAC nei pazienti del Gruppo B è statisticamente significativo per diminuzione del dolore, rigidità e funzionalità.

– Il punteggio medio dei pazienti del Gruppo A è stato di **50 punti** WOMAC (min 32, max 72),  $p < 0,097$ .

– Il punteggio medio dei pazienti del Gruppo B è stato di **41 punti** WOMAC (min 30, max 68),  $p < 0,0004$ .

La differenza è statisticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

• **Dodicesima** settimana: l'ultimo *follow-up* effettuato ha mostrato che il punteggio medio WOMAC dei pazienti del Gruppo A è di **47 punti** (min 32, max 70),  $p < 0,014$ .

– Il punteggio medio WOMAC dei pazienti del Gruppo B è ulteriormente diminuito a **39 punti** (min 24, max 60),  $p < 0,0001$ .

La differenza tra i 2 Gruppi sperimentali è statisticamente significativa ( $p < 0.001$ ) (TAB. 5, 6, 7).

Per quanto riguarda l'Indice algo-disfunzionale di Lequesne i pazienti del Gruppo A sono passati da **18 a 15 punti**; i pazienti del Gruppo B da **17 a 10 punti** (TAB. 8, 9).

## CONCLUSIONI

Il trattamento conservativo della condropatia femoro-rotulea ha un *background* ben documentato in letteratura scientifica degli ultimi cinquant'anni.

L'utilizzo di FANS, di cortisonici e di condroprotettori è comune in medicina convenzionale.

Il meccanismo d'azione dei corticosteroidi è ben chiarito: inibizione della sintesi delle prostaglandine, diminuzione dell'attività delle collagenasi e riduzione della produzione di IL-1, TNF $\alpha$  e varie proteasi che aggrediscono la cartilagine.

– I FANS ed i cortisonici agiscono solo sulla sintomatologia algica.

L'uso dei condroprotettori dovrebbe avere lo scopo di ripristinare la naturale omeostasi reologica e metabolica dell'articolazione interessata dal processo artrosico, migliorando l'effetto protettivo, lubrificante e "shock-absorbing" del liquido sinoviale.

– Entrambi i Gruppi (A; B) hanno mostrato un consistente miglioramento della componente algica e della limi-

14	12	20	15	22	16	18	16	18	20	18	20	20	14	20	22	14	19	18	22	<b>Media</b>	<b>DS</b>
10	10	15	14	15	11	14	15	18	18	18	15	14	11	18	18	14	18	18	22	<b>17,9</b>	<b>2,99</b>
10	10	15	14	15	11	14	15	18	18	18	15	14	11	18	18	14	18	18	22	<b>Media</b>	<b>DS</b>
9	8	12	10	12	12	11	10	10	11	11	10	12	12	10	12	10	8	8	10	<b>15,3</b>	<b>3,21</b>

TAB. 8 Gruppo A - Punteggio Lequesne prima e dopo 12 settimane di trattamento.

12	15	19	14	20	18	16	15	20	16	16	20	22	19	18	22	18	14	15	12	<b>Media</b>	<b>DS</b>
9	8	12	10	12	12	11	10	10	11	11	10	12	12	10	12	10	8	8	10	<b>17,05</b>	<b>3,00</b>
9	8	12	10	12	12	11	10	10	11	11	10	12	12	10	12	10	8	8	10	<b>Media</b>	<b>DS</b>
9	8	12	10	12	12	11	10	10	11	11	10	12	12	10	12	10	8	8	10	<b>10,4</b>	<b>1,39</b>

TAB. 9 Gruppo B - Punteggio Lequesne prima e dopo 12 settimane di trattamento.



tazione funzionale legata al processo gonartrosico nell'arco delle 12 settimane considerate.

– I dati mostrano che il miglioramento del quadro clinico-funzionale è **più immediato** nei pazienti trattati con O<sub>2</sub> al 98% veicolato a 2,5 atm + MD-KNEE + ZEEL® T: infatti i pazienti del Gruppo B hanno registrato una **diminuzione del punteggio medio WOMAC più rilevante** dal punto di vista statistico nel/nella dolore articolare, rigidità e funzionalità rispetto ai pazienti del Gruppo A trattati con nimesulide + condroprotettore.

– La totale assenza di effetti collaterali registrata nei pazienti del Gruppo B e l'utilizzo di una terapia non invasiva, non dolorosa e molto agevole (un solo trattamento/settimana) ha consentito una migliore accettazione ed una spesa economica sicuramente più vantaggiosa. ■

- Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M., Bannwarth B., Bijlsma J.W., Dieppe P., Gunther K., Hauselmann H., Herrero-Beaumont G., Kaklamanis P., Lohmander S., Leeb B., Lequesne M., Mazieres B., Martin-Mola E., Pavelka K., Pendleton A., Punzi L., Serni U., Swoboda B., Verbruggen G., Zimmerman-Gorska I., Dougados M. – EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* **2003** Dec;62(12):1145-55.
- 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.
- Mow V.C., Kuei S.C., Lai W.M., Armstrong C.G. – Biphasic creep and stress relaxation of articular cartilage in compression? Theory and experiments. *J Biomech Eng.* **1980**, 102: 73-84.
- Rich K. – Transcutaneous oxygen measurements: implications for nursing. *J Vasc Nurs* **2001**; 19: 55-61.
- The Chondrocyte Cytoskeleton in Mature Articular Cartilage: Structure and Distribution of Actin, Tubulin, and Vimentin Filaments. Langelier E., Suetterlin R., Hoemann C.D., Aebi U., Buschmann M.D. – *J Histochem Cytochem* **2000** 48: 1307.
- Ysart G.E., Mason R.M. – Responses of articular cartilage explant cultures to different oxygen tensions. *Biochim Biophys Acta* 1221: 15-20. (**1994**).
- Zhou S., Cui Z., Urban J.P. – Factors influencing the oxygen concentration gradient from the synovial surface of articular cartilage to the cartilage-bone interface: a modeling study. (**2004**) *Arthritis Rheumatism* 50: 3915-3924.

**Testo elaborato dalla Tesi per il conseguimento del Diploma di medico esperto in Omeopatia, Omotossicologia e Discipline Integrate, discussa dall'autore a Milano il 28 giugno 2011.**  
– Relatore: Prof. Leonello Milani.

## Bibliografia

- Heng M.C.Y. – Topical hyperbaric oxygen for problem skin wounds. *J Dermatol Surg Oncol*, **1993**; 19: 784-93.
- Fermor B., Christensen S.E., Youn I., Cernanec J.M., Davies C.M., Weinberg J.B. – Oxygen, nitric oxide and articular cartilage. Vol. 13. **2007**, 56-65.
- Fuchs J., Thiele J. – The role of oxygen in cutaneous photodynamic therapy. *Free Radic Biol Med* **1998**; 24: 835-847.
- Evans N.T., Naylor P.F., Rowlinson G. – Diffusion of oxygen through the mouse ear. *Br J Dermatol*, **1981**; 105: 45-56.
- Atrux-Tallau N., Lee T.H.B., Denis K., Padois H., Zahouani M., Haftek F., Falson F., Pirot D. – Simultaneous Characterization of Oxygen Transport into and through Porcine Skin Exposed to Oxygen-Saturated Water. *Skin Pharmacol Physiol* **2009**; 22:210-217.
- Stephen R., Thom J. – Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. *Appl Physiol* 106: 988-995, **2009** [Kellogg DL Jr, Zhao JL, Coey U, Green JV].

### Sono stati inoltre consultati:

- Eifert-Mangine, M. et Al. – Patellar tendinitis in the recreational athlete. *Sports Med. Rehab. Series*, 11:1359, **1992**.
- Gurdol F., Cimsit M., Oner-Lyidogan Y., Kocak H., Sengun S., Yalcinkaya-Demirsoz – Collagen Synthesis, Nitric Oxide and Asymmetric Dimethylarginine in Diabetic Subjects Undergoing Hyperbaric Oxygen Therapy. *S Physiol. Res.* 59: 423-429, **2010**.

## Riferimento bibliografico

POSABELLA G. – Terapia della condropatia femoro-rotulea con MD-KNEE + Zeel® T veicolati con propulsione di O<sub>2</sub> vs nimesulide + condroitinsolfato. *La Med. Biol.*, **2011**/3; 3-11.

## Indirizzo dell'autore

### Dr. Giovanni Posabella

– Specialista in Medicina dello Sport  
– Professore a contratto c/o la Facoltà di Scienze motorie - Università de L'Aquila

Via Augusto Murri, 41  
I – 40137 Bologna

Article

# The Collagen-Based Medical Device MD-Tissue Acts as a Mechanical Scaffold Influencing Morpho-Functional Properties of Cultured Human Tenocytes

Filippo Randelli <sup>1</sup>, Patrizia Sartori <sup>2</sup>, Cristiano Carlomagno <sup>3</sup>, Marzia Bedoni <sup>3</sup>,  
Alessandra Menon <sup>2,4</sup>, Elena Vezzoli <sup>2</sup>, Michele Sommariva <sup>2</sup> and Nicoletta Gagliano <sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> Hip Department (CAD) Gaetano Pini—CTO Orthopedic Institute, Università degli Studi di Milano, Piazza Cardinal Ferrari 1, 20122 Milan, Italy; filippo.randelli@fastwebnet.it

<sup>2</sup> Department of Biomedical Sciences for Health, Università degli Studi di Milano, via Mangiagalli 31, 20133 Milan, Italy; patrizia.sartori@unimi.it (P.S.); ale.menon@me.com (A.M.); elena.vezzoli@unimi.it (E.V.); michele.sommariva@unimi.it (M.S.)

<sup>3</sup> IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi ONLUS, via Capecelatro 66, 20148 Milan, Italy; ccarlomagno@DONGNOCCHI.IT (C.C.); mbedoni@DONGNOCCHI.IT (M.B.)

<sup>4</sup> U.O.C. 1° Clinica Ortopedica, ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini-CTO, Piazza Cardinal Ferrari 1, 20122 Milan, Italy

\* Correspondence: nicoleтта.gagliano@unimi.it; Tel.: +39-02-50315374

Received: 26 October 2020; Accepted: 7 December 2020; Published: 8 December 2020



**Abstract:** Mechanotransduction is the ability of cells to translate mechanical stimuli into biochemical signals that can ultimately influence gene expression, cell morphology and cell fate. Tenocytes are responsible for tendon mechanical adaptation converting mechanical stimuli imposed during mechanical loading, thus affecting extracellular matrix homeostasis. Since we previously demonstrated that MD-Tissue, an injectable collagen-based medical compound containing swine-derived collagen as the main component, is able to affect tenocyte properties, the aim of this study was to analyze whether the effects triggered by MD-Tissue were based on mechanotransduction-related mechanisms. For this purpose, MD-Tissue was used to coat Petri dishes and cytochalasin B was used to deprive tenocytes of mechanical stimulation mediated by the actin cytoskeleton. Cell morphology, migration, collagen turnover pathways and the expression of key mechanosensors were analyzed by morphological and molecular methods. Our findings confirm that MD-Tissue affects collagen turnover pathways and favors cell migration and show that the MD-Tissue-induced effect represents a mechanical input involving the mechanotransduction machinery. Overall, MD-Tissue, acting as a mechanical scaffold, could represent an effective medical device for a novel therapeutic, regenerative and rehabilitative approach to favor tendon healing in tendinopathies.

**Keywords:** tendon; tenocytes; tendinopathy; collagen turnover; mechanotransduction; actin cytoskeleton; YAP/TAZ; medical device

## 1. Introduction

Tendinopathy is a chronic and painful condition affecting tendons, characterized by histological modifications such as hypercellularity, neovascularization, loss of collagen fibril organization, increased proteoglycan and glycosaminoglycan contents and increased non-collagen extracellular matrix components [1,2]. The therapeutic approach for tendinopathy includes rest, ice-packs, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), physiotherapy, local corticosteroid injections or biological and regenerative therapies using platelet-rich plasma (PRP) or hyaluronic acid [3]. However,

treatment of tendinopathy remains a clinical unmet need, since the available treatments did not show to have a strong efficacy and no long-term benefits were reported [2,4,5]. Therapeutic strategies are also needed in veterinary medicine to especially treat equine tendon lesions and musculoskeletal disorders [6–8]. MD-Tissue (MD) is an injectable collagen-based medical compound containing swine-derived collagen as the main component. Swine collagen has high biocompatibility with human collagen, with a very low risk of adverse effects when used in different medical applications, and it was also used to prepare collagen-based skin-like scaffolds [9]. Indeed, clinical studies reported that MD-Knee, a collagen-based medical compound very similar in terms of composition to MD, is well tolerated, and no systemic adverse events or septic complications were observed when utilized on patients [10,11]. Therefore, MD may have the potential to be used to treat tendinopathy. Moreover, since it can be utilized alone or in association with other therapeutic agents, and the lower cost compared to hyaluronic acid could favor its wider use, it may offer some advantages compared to other biological agents.

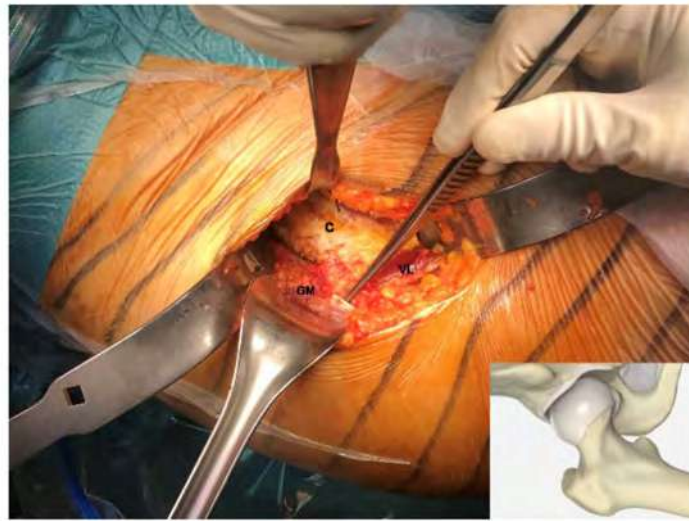
Tenocytes are specialized fibroblasts in tendon connective tissue, responsible for tendon extracellular matrix (ECM) remodeling by influencing the turnover pathways of type I collagen (COL-I), the main component of tendon ECM [12–14]. Tendons are interposed between muscles and bones and transfer forces generated by muscle contraction to the skeleton. Mechanical forces acting on tendons influence their metabolic activity and the expression of genes and proteins involved in ECM remodeling of tenocytes that play key roles acting as mechanosensors [13,15,16].

Mechanotransduction is the ability of cells to translate mechanical stimuli into biochemical signals that can ultimately influence gene expression, cell morphology and cell fate. Mechanotransduction allows cells to respond to external forces and to interpret the mechanical characteristics of the ECM. In this way, tenocytes can timely adapt to the continuous dynamic modifications of the ECM by remodeling it [17,18]. Recently, we analyzed the *in vitro* effect of MD on human tenocytes [19]. We focused our attention on collagen turnover pathways, in order to describe the molecular mechanisms triggered by this medical compound and to understand how it can affect tenocytes' biological properties to favor tendon homeostasis and repair [19]. In fact, in that study, we reported that MD was able to stimulate COL-I biosynthesis, secretion and maturation and to induce tenocyte proliferation and migration. Since tenocytes act as mechanosensors and it was demonstrated that MD is able to affect collagen turnover pathways and cell migration, the aim of this study was to analyze whether the effects triggered by MD were based on mechanotransduction-related mechanisms.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Samples

Fragments from the human Gluteus Minimus tendon were obtained from 4 patients (mean age  $62.25 \pm 4.57$  years, 2 males and 2 females) undergoing total hip replacement through an anterior approach but without any gluteal tendon pathology (Figure 1). Patients diagnosed with great trochanter tendinopathy, affected by genetic collagen disorders, or patients diagnosed with spondyloarthritis with involvement of the affected hip or affected by psoriatic arthritis were excluded from the study, as well as drug- and alcohol-addicted patients, pregnant or breastfeeding women and patients affected by diabetes mellitus or who had taken fluoroquinolones within 30 days before the surgery.



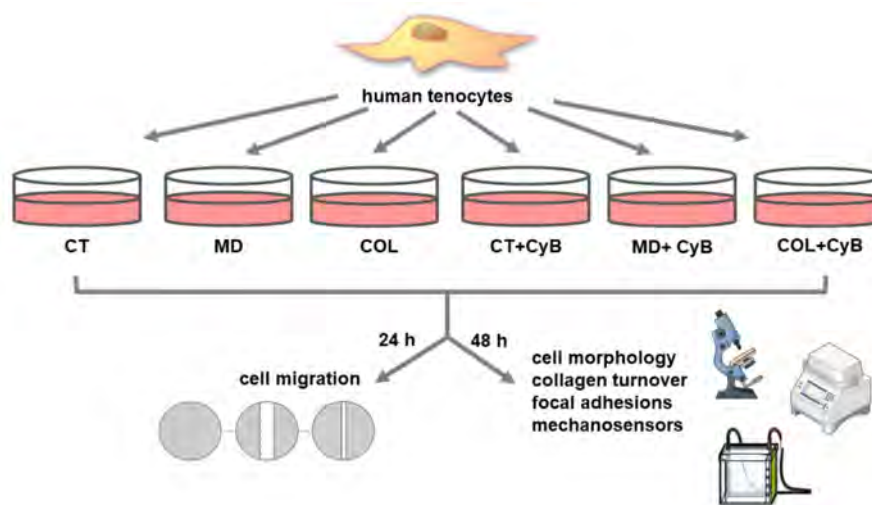
**Figure 1.** Harvesting a small fragment from the Gluteus Minimus (GM) tendon, indicated by the surgical forceps, during a total hip replacement through an anterior approach. The small fragment is collected at the mid-tendon substance, the white region with the typical structure of the dense regular connective tissue. The hip capsule (C) has been isolated and the Vastus Lateralis (VS) is visible at the bottom of the surgical field.

For each collected tendon, the mid-substance, the region with the typical structure of the dense regular connective tissue, was isolated and analyzed.

All subjects gave their informed consent for inclusion in the study. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and the protocol was approved by the local ethics committee (San Raffaele Hospital Ethical Committee, Milan, Italy) of the coordinating institution (IRCCS Policlinico San Donato, Milan, Italy) (63/INT/2017).

## 2.2. Cell Cultures

Tendon fragments were collected and immediately washed in sterile PBS. They were plated in T25 flasks and incubated in Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) (Euroclone, Pero, Milan, Italy) supplemented with 10% heat-inactivated fetal bovine serum (FBS) (Gibco, Life Technologies, Monza, Italy) and antibiotics (100 U/mL penicillin, 0.1 mg/mL streptomycin) (Euroclone), at 37 °C in a humidified atmosphere containing 5% CO<sub>2</sub>. When tenocytes grew out from the explant, they were harvested and subcultured in T75 flasks. Human tenocytes derived for each subject were cultured in duplicate. For morphological, functional and molecular evaluations, confluent tenocytes were cultured in 6-well multi-well plates at the fifth passage, adding ascorbic acid (200 μM) to DMEM to preserve collagen synthesis, and harvested after 48 h. A diagram summarizing the experimental design of the study is shown in Figure 2.



**Figure 2.** Diagram summarizing the experimental groups and the experimental design used in this study.

### 2.3. Coating with MD-Tissue or Collagen

MD (100 µg/2 mL ampoules) and collagen (COL) were kindly provided by Guna (Milan, Italy). COL is the collagen of swine origin, the principal constituent of MD, that also contains ascorbic acid, magnesium gluconate, pyridoxin hydrochloride, riboflavin, thiamine hydrochloride, NaCl and water as excipients. MD or COL (50 µg/mL) were used to obtain a thin coating on 6-well multi-well plates as previously described [19]. After an incubation of at least 3–4 h at room temperature to obtain collagen adhesion to the plastic, excess fluid was removed from the coated surface and the multi-well plate was dried under the laminar flux hood. Coated plastic was immediately used or stored at 4 °C. Cells cultured on MD-Tissue or COL were compared with cells grown on uncoated cell culture plastic, used as untreated controls (CT).

### 2.4. Cytochalasin Administration

To understand if MD exerts its effect on tenocytes by a mechanical stimulation, cells were treated with 10 µM cytochalasin B (CyB) (Santa Cruz Biotechnology, Heidelberg, Germany) which inhibits actin filaments polymerization. The dose of CyB used to treat tenocytes was chosen according to the literature [20]. Moreover, different doses were tested to evaluate the possible microfilament modifications leading to cytoskeleton injury.

### 2.5. Scanning Electron Microscopy

The coating containing MD and COL was observed with a scanning electron microscope (SEM) to detect the presence of collagen fibrils/fibers and their alignment. For this purpose, the samples were fixed with 2% glutaraldehyde and 2% paraformaldehyde buffered with 0.1 M sodium cacodylate (pH 7.3) for 1 h at room temperature. After fixation, they were rinsed three times with 0.2 M sodium cacodylate buffer (pH 7.3) for 10 min and post-fixed with 1% osmium tetroxide (OsO<sub>4</sub>) in the same buffer for 1 h on ice. Samples were rinsed twice with bi-distilled water and gradually dehydrated by consecutive 10-min incubations in 20%, 30%, 40%, 50%, 70%, 80%, 90% and 100% ethanol, followed by chemical drying with 50% (*v/v*) ethanol-hexamethyldisilazane (HMDS) and 100% HMDS that was air-dried overnight at room temperature. All the reagents were purchased from Electron Microscopy Sciences (Hatfield, PA, USA). Before SEM imaging, samples were mounted on 12-mm specimen stubs using double-sided carbon tape and gold coated with a 20 nm-thick film using a Polaron E5100 sputter coater. The SEM imaging was performed by a JEOL JSM-840A (Tokyo, Japan), operating at 15 kV and acquiring the secondary electron signal by an Everhart-Thornley (ET) in-chamber detector.



## 2.6. Raman Spectroscopy

Raman spectroscopy was used to analyze the coating containing MD or COL. Raman spectra were acquired using an Aramis Raman microscope (Horiba Jobin Yvon, France) equipped with a laser source operating at 532 nm. All the materials were analyzed in the 400–1800  $\text{cm}^{-1}$  range, with a spectral resolution of 0.8  $\text{cm}^{-1}$  and accumulation time of 30 s repeated on the same point for 2 accumulations. The acquisition delay time was maintained at 2 s in order to prevent the formation of artifact spectra. Before each analysis, the instrument was calibrated on the reference band of silicon at 520.7  $\text{cm}^{-1}$ . All the samples were analyzed using a line-focused map (at least 25 points) centered using 10x, 50x and 100x objectives (Olympus, Tokyo, Japan). A laser grating of 1800, with hole at 400 and slit at 200, was used. Sample preparation was conducted depositing a 5  $\mu\text{L}$  drop on a Calcium Fluoride ( $\text{CaF}_2$ ) disk, dried overnight at room temperature. The data processing procedure was performed following and adapting the protocol reported by Carlomagno et al. [21]. Briefly, all the spectra were fit with a third-degree polynomial baseline, considering 68 baseline points, and consecutively normalized by a unit vector. A second-degree Savitzky–Golay smoothing was applied in order to reduce noise and non-informative spikes present in the resultant spectra. All the procedures described were performed using the Raman integrated software LabSpec6 (Horiba Jobin Yvon, France) and Origin2018 (OriginLab, Northampton, MA, USA).

## 2.7. Immunofluorescence Analysis

For fluorescence microscopy, tenocytes were cultured on 12-mm diameter round coverslips uncoated or coated with MD or COL into 24-well culture plates, with or without CyB, as previously described [22]. For vinculin detection, cells were incubated for 1 h at room temperature with the mouse monoclonal antibody anti-vinculin (1:500 in PBS, clone VIN-11-5, Biotechne, Milan, Italy) and with the secondary antibody anti-mouse/Alexa488 (1:500, Life Technologies, Carlsbad, CA, USA). In order to analyze the actin cytoskeleton, cells were incubated with 50  $\mu\text{M}$  rhodamine-phalloidin (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA).

To assess YAP/TAZ nuclear or cytoplasmic localization, cells were incubated with a rabbit anti-YAP/TAZ antibody (D24E4, 1:400, Cell Signaling, Danvers, MA, USA) and an anti-rabbit/Alexa488 (1:500, Cell Signaling, Danvers, MA, USA).

Finally, cells on coverslips were incubated with DAPI (1:100,000, Sigma Aldrich) for 15 min and mounted onto glass slides using Mowiol. Cells were analyzed and imaged by a WD THUNDER Imager Tissue 3D (Leica Microsystems CMS GmbH, Wetzlar, Germany).

## 2.8. Real-Time PCR

Cells were harvested and total RNA was isolated (Tri-Reagent, Sigma, Italy). One  $\mu\text{g}$  of total RNA was reverse-transcribed in 20  $\mu\text{L}$  final volume of reaction mix (Biorad, Segrate, Milan, Italy). Gene expression for long lysyl hydroxylase 2 (LH2b), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 (TIMP-1), focal adhesion kinase (FAK) and paxillin (PAX) was analyzed by real-time RT-PCR in samples run in triplicate. Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) was used as endogenous control to normalize the differences in the amount of total RNA in each sample. The primers sequences were the following: GAPDH: sense CCCTTCATTGACCTCAACTACATG, antisense TGGGATTCCATTGATGACAAGC; LH2b: sense CCGGAAACATTCCAAATGCTCAG, antisense GCCAGAGGTCATTGTTATAATGGG; TIMP-1: sense GGCTTCTGGCATCCTGTTGTTG, antisense AAGGTGGTCTGGTTGACTTCTGG; FAK: sense GTCTGCCTTCGCTTCACG, antisense GAATTTGTAAGTGAAGATGCAAG; and PAX: sense CAGCAGACACGCATCTCG, antisense GAGCTGCTCCCTGTCTTCC. Each sample was analyzed in triplicate in a Bioer LineGene 9600 thermal cycler (Bioer, Hangzhou, China). The cycle threshold ( $C_t$ ) was determined and gene expression levels relative to that of GAPDH were calculated using the  $\Delta C_T$  method.





### 2.9. Slot Blot

Collagen type I (COL-I) and matrix metalloproteinase (MMP)-1 protein levels secreted by tenocytes in serum-free cell supernatants were analyzed by slot blot analysis, as previously detailed [18]. Membranes were incubated for 1 h at room temperature with primary monoclonal antibodies to COL-I (1:1000 in TBST) (Sigma-Aldrich, Milan, Italy) or MMP-1 (1 µg/mL in TBST) (Millipore, Milan, Italy). Immunoreactive bands were revealed by the Amplified Opti-4CN substrate (Amplified Opti-4CN, Bio Rad, Segrate, Milan, Italy) and quantification was obtained after densitometric scanning of immunoreactive bands (UVBand, Eppendorf, Italy).

### 2.10. Western Blot

Cells were harvested and lysed in Tris-HCl 50 mM pH 7.6, 150 mM NaCl, 1% Triton X-100, 5 mM EDTA, 1% Sodium Dodecyl Sulphate (SDS), proteases inhibitors and 1 mM sodium orthovanadate. After a 30-min incubation in ice, lysates were centrifuged at 14,000× g for 10 min at 4 °C. Cell lysates (15 µg of total proteins) were run on 10% SDS–polyacrylamide gel, separated under reducing and denaturing conditions at 80 V according to Laemmli and transferred at 90 V for 90 min to a nitrocellulose membrane in 0.025 M Tris, 192 mM glycine and 20% methanol, pH 8.3. For VNC analysis, membranes were incubated for 1 h at room temperature with the monoclonal antibody anti-VNC (1:2000) (clone VIN-11-5, Biotechne, Milan, Italy) and, after washing, in horseradish peroxidase (HRP)-conjugated rabbit anti-mouse antibody (1:6000 dilution, Sigma Aldrich). Immunoreactive bands were revealed using the Opti-4CN substrate (Bio Rad).

For YAP/TAZ evaluation, membranes were incubated with the following antibodies (Cell Signaling Technology, USA): YAP (D8H1X) XP<sup>®</sup> Rabbit mAb, p-YAP (S109) Rabbit Ab, TAZ (D3I6D) Rabbit mAb and p-TAZ (S89) (E1X9C) Rabbit mAb. After the incubation with a horseradish peroxidase (HRP)-conjugated goat anti-rabbit antibody (1:20000 dilution, Cell Signaling), immunoreactive bands were revealed using the Amplified Opti-4CN (Bio Rad).

To confirm equal loading, membranes were reprobed by a monoclonal antibody to α-tubulin (1:2000 dilution, Sigma Aldrich).

### 2.11. SDS-Zymography

MMP-2 levels and activity were analyzed in serum-free culture supernatants (5 µg of total protein per sample) in tenocytes cultured for 48 h by SDS-zymography on 10% polyacrylamide gels co-polymerized with 1 mg/mL type I gelatin. The gels were run at 4 °C and, after SDS-PAGE, they were washed twice in 2.5% Triton X-100 for 30 min each and incubated overnight in a substrate buffer at 37 °C (Tris-HCl 50 mM, CaCl<sub>2</sub> 5 mM, NaN<sub>3</sub> 0.02%, pH 7.5). After staining and destaining the gels, MMP gelatinolytic activity was detected as clear bands on a blue background after staining the gels with Coomassie brilliant blue R250. Clear bands were quantified by densitometric scanning (UVBand, Eppendorf, Italy).

### 2.12. Wound Healing Assay

Cell migration of tenocytes was analyzed by a wound healing assay [23] in CT-, MD- or COL-coated 6-well multi-well plates. The “scratch” was obtained in confluent tenocytes using a p 200 pipet tip. After washing with DMEM to remove cell debris, multi-well plates were incubated in serum-free DMEM at 37 °C and observed under an inverted microscope. Migration was evaluated by measuring the closure of the wound at 0 and 24 h.

Digital images were captured by a digital camera at different time points (0 and 24 h), and the size of the “scratch” was measured to assess the migration potential, expressed as a % compared with the 0 h time point.

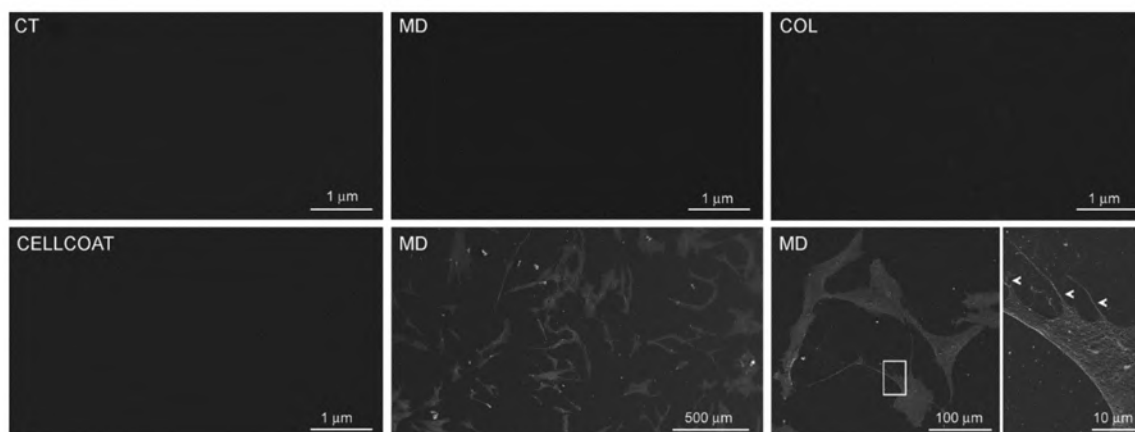
### 2.13. Statistical Analysis

Data were obtained from two replicate experiments for each of the subjects-derived cell lines cultured in duplicate and were expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD). Statistical analysis was performed by *t*-test to compare untreated vs. CyB-treated samples cultured on the same substrate and ANOVA followed by Tukey's multiple comparisons test using GraphPad Prism v 5.0 software (GraphPad Software Inc., San Diego, CA 92108, USA). Differences associated with *p* values lower than 5% were considered statistically significant.

## 3. Results

### 3.1. Analysis and Characterization of the Coating

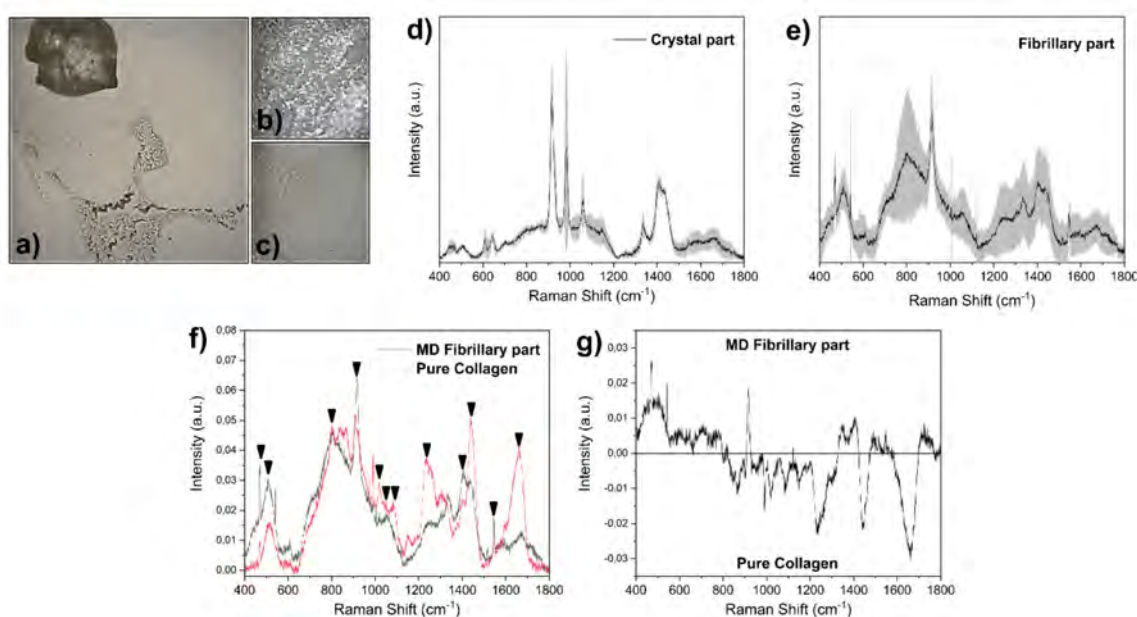
The presence and the characteristics of the coating obtained using MD or COL were analyzed by scanning electron microscopy (SEM). We did not detect collagen fibrils in Petri dishes coated with MD or COL (Figure 3), compared to CT. As a control, we compared MD- and COL-coated Petri dishes with a commercially available Petri dish coated with Type I collagen (CELLCOAT Type I Collagen—Greiner bio-one cod.628950), in which the presence of the coating resulted undetectable at SEM as well (Figure 3).



**Figure 3.** Scanning electron microscopy (SEM) images of Petri dish uncoated (CT) or coated with MD-Tissue (MD) or collagen (COL) solution. An SEM image of a commercial Petri dish coated with Type I collagen (CELLCOAT Type I Collagen—Greiner bio-one cod.628950) is also shown. SEM images of human tenocytes cultured on an MD Tissue-coated Petri dish at low (left) and high magnification (right); in the inset at higher magnification, the thin flattened processes extending from the cell body (arrowheads) are visible. The scale bar is shown in the bottom right corner of each image.

To understand if the coating influences cell alignment, cells were grown on 12-mm diameter coverslips coated with MD: SEM analysis confirmed that collagen fibrils are undetectable and that the coating does not induce cell alignment. Indeed, cells were arranged without any preferential direction (Figure 3).

Since the morphological analysis was not able to reveal the presence of the coating, we analyzed coated specimens by Raman spectroscopy. As described in the Materials and Methods section, MD and COL were deposited on a calcium fluoride slide and dried overnight [24]. The microscopic analysis revealed two separated regions in MD, characterized by a crystal formation and a fibrillary dispersion (Figure 4a–c). The Raman analysis was focused on these two regions (Figure 4d,e).



**Figure 4.** (a) Light microscopy micrograph of MD on calcium fluoride (original magnification 50×). In the insets, the crystal (b) and fibrillary parts (c) at higher magnification (100×) are shown. Raman signals collected from the (d) crystal and (e) fibrillary parts. The gray bands represent the associated standard deviation. (f) Comparison between pure collagen and MD fibrillary part, with peaks of interest highlighted by the black arrows. (g) Subtraction spectrum of MD fibrillary part and pure collagen obtained with the error propagation.

The crystal part presents the typical sharp peaks of crystal structures, with peaks attributable to the characteristic signals of riboflavin ( $750$ ,  $1345$ ,  $1410$   $\text{cm}^{-1}$ ) and ascorbic acid ( $605$  and  $632$   $\text{cm}^{-1}$ ) (Figure 4d), both present in the MD product [25,26]. The fibrillary part was mainly composed of collagen due to the presence of characteristic peaks at  $536$ ,  $858$ ,  $919$ ,  $1065$ ,  $1343$ ,  $1454$  and  $1674$   $\text{cm}^{-1}$  (Figure 4e) [27].

The comparison between COL and the MD fibrillary part (Figure 4f) reveals common peaks at  $500$ ,  $580$ ,  $829$ ,  $1248$ ,  $1430$  and  $1650$   $\text{cm}^{-1}$  with a partial difference in the global spectral shape. A potential explanation can be found in the presence of MD in dissolved salts in the product solution that can alter and modify the conformation, interaction with the environment and structure of the protein. As a consequence, the detected Raman signal is altered, but still consistent with the presence of collagen. The potential attribution of the main peaks (Figure 4f) is reported in Table 1. The main differences between COL and the MD fibrillary part are highlighted by the subtraction spectrum in Figure 4g. The alteration of peaks at  $1235$  and  $1665$   $\text{cm}^{-1}$  due to the Amide I and III bands and at  $1443$   $\text{cm}^{-1}$  due to the CH<sub>3</sub> skeletal deformation indicates a change in the collagen fundamental structure of MD.

**Table 1.** Potential peaks attribution, based according to Carcamo et al. [23].

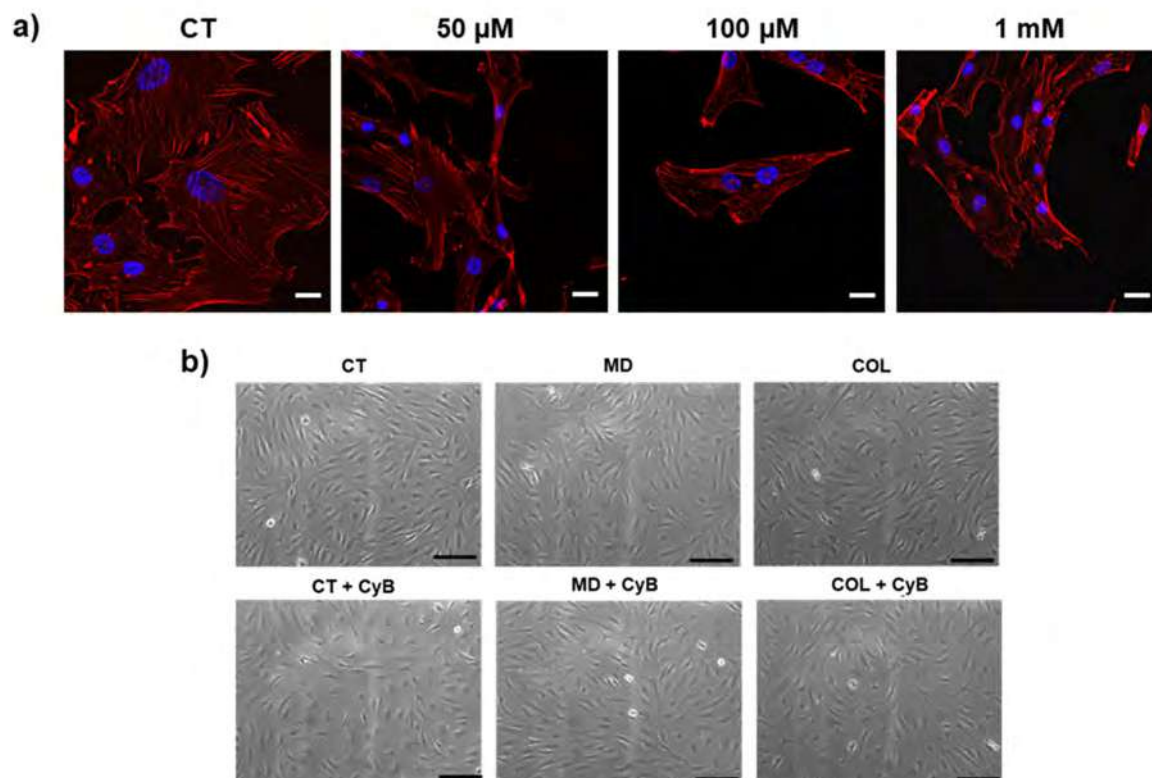
Raman Shift ( $\text{cm}^{-1}$ )	Attribution
475	Skeletal deformations
508	Skeletal deformations
800	Skeletal C-C vibrations
920	C-COO <sup>-</sup> vibrations
992	Phenylalanine
1015	Vibration of Proline C-N
1055	Distortion of Proline N-C-H
1235	Amide III

Table 1. Cont.

Raman Shift (cm <sup>-1</sup> )	Attribution
1403	Deformation of CH <sub>3</sub>
1443	Deformation of CH <sub>3</sub>
1544	Deformation of NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>
1665	Amide I

### 3.2. Cell Morphology

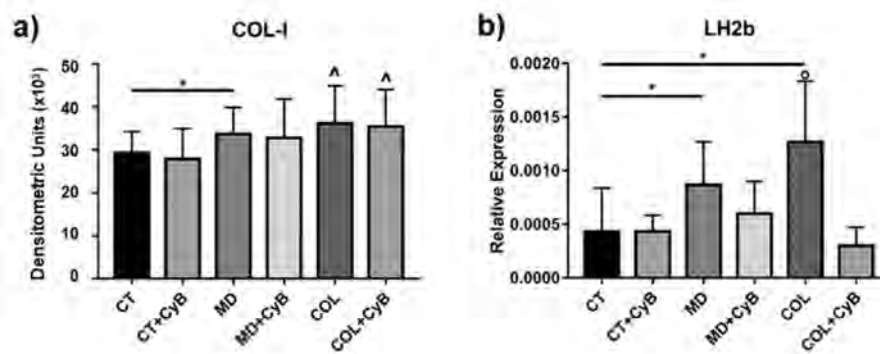
Before analyzing the effect of MD and COL on tenocytes, we first observed the actin cytoskeleton in cells treated with different doses of CyB. Tenocytes possess long microfilaments mostly arranged in longitudinal arrays parallel to the long axis of the cells. At the concentration of 10  $\mu\text{M}$ , CyB is able to block the dynamic instability of the actin cytoskeleton in order to deprive tenocytes of the mechanical stimulation mediated by actin microfilaments. At this concentration, filaments preserved their integrity and their distribution, without any evident morphological modification and without significantly damaging the mechanosensory apparatus. Higher doses strongly induce actin filaments loss, becoming progressively more evident when increasing the dose (Figure 5a). Phase contrast microscopy analysis revealed that cell morphology was unaffected in cells grown on MD and COL, compared to CT. However, when cells are treated with CyB, tenocytes cultured on MD and COL do not change their morphology, while CT cells become less flattened and more rounded (Figure 5b), suggesting that they are less attached to the substrate.



**Figure 5.** (a) Micrographs showing actin filaments detected by rodhamine-phalloidin by THUNDER in control cells (CT) and after administration of CyB at the indicated doses. After 50  $\mu\text{M}$  CyB, actin filaments become shorter and more evident, indicating that the cytoskeleton is not preserved after CyB. (b) Representative phase contrast microscopy micrographs showing cell morphology of cells grown on MD and COL, compared to CT. After CyB, CT cells become less flattened and more rounded (Figure 4b). Scale bar 200  $\mu\text{m}$  (a) and 20  $\mu\text{m}$  (b).

### 3.3. Expression of Genes and Proteins Related to Collagen Turnover

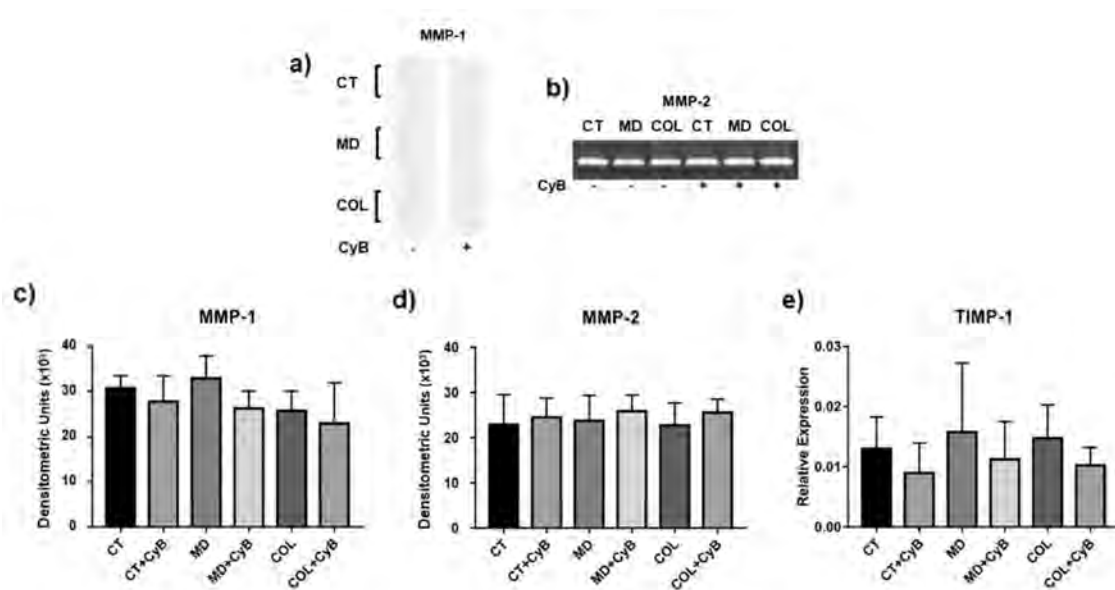
COL-I protein levels secreted by tenocytes in cell supernatants were analyzed by slot blot. The statistical analysis using the *t*-test revealed a significantly increased COL-I secretion in cells cultured on MD ( $p = 0.033$ ) and a trend of increase in cells cultured on COL ( $p = 0.08$ ), compared to CT. CyB administration did not influence COL-I secretion by tenocytes (Figure 6a). The AVOVA *p*-value was statistically significant ( $p = 0.0056$ ) and the post-test showed a significant increase in COL-I in COL vs. CT ( $p = 0.041$ ), in COL vs. CT+CyB ( $p = 0.011$ ) and in COL+CyB vs. CT+CyB ( $p = 0.022$ ).



**Figure 6.** (a) Bar graphs showing COL-I protein levels obtained using slot blot after densitometric scanning of immunoreactive bands in the considered experimental conditions. Data are expressed as mean  $\pm$  SD. (b) mRNA levels for Long lysyl hydroxylase 2 (LH2b) in CT and tenocytes cultured on MD and COL with or without CyB treatment assessed by real-time PCR. Data were normalized on GAPDH gene expression and are expressed as mean  $\pm$  SD for at least two independent experiments. \*  $p < 0.05$  using *t*-test. ^  $p < 0.05$  vs. CT, CT+CyB, COL+CyB vs. CT+CyB; °  $p < 0.05$  vs. CT and COL+CyB using ANOVA.

Collagen maturation was analyzed by assessing the mRNA levels for LH2b, involved in the cross-linking of newly synthesized collagen, by real-time PCR. LH2b mRNA levels were significantly higher in tenocytes cultured on MD and COL ( $p = 0.039$  and  $0.020$ , respectively), compared to CT. CyB administration reduced LH2b gene expression in cells cultured on MD and COL ( $p = 0.053$  for COL vs. COL+CyB), but not in CT (Figure 6b): this finding suggests that LH2b up-regulation induced by the coating is triggered by a mechanical stimulation mediated by the actin cytoskeleton. The ANOVA *p* value was  $0.0095$  and the post-test confirmed the induction of LH2b in COL compared with CT ( $p = 0.025$ ) and revealed a significant decrease in COL+CyB vs. COL ( $p = 0.025$ ).

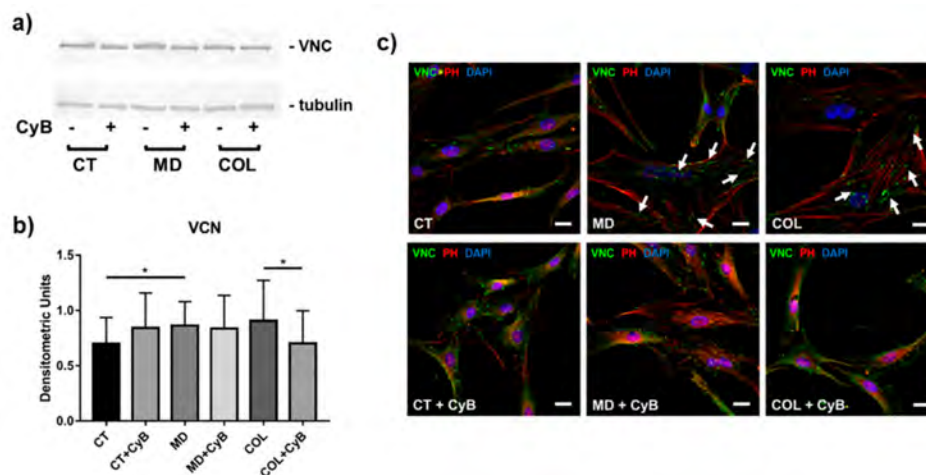
Interstitial collagen degradation is driven by MMP-1. Slot blot analysis of MMP-1 levels in cell culture supernatants revealed that this collagenase remained unaffected in tenocytes cultured on MD and COL, compared to CT, as well as after CyB administration (Figure 7a,c). A similar pattern of expression was observed for MMP-2 gelatinolytic activity, assessed by SDS-zymography (Figure 7b,d). A similar pattern was also observed for TIMP-1, the main inhibitor of MMP-1, analyzed at the gene expression level by real-time PCR. TIMP-1 mRNA levels revealed wide interindividual differences and were similarly modified by CyB in all the experimental groups (Figure 7e).



**Figure 7.** Representative slot blot for matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) levels (a) and representative SDS-zymography showing MMP-2 activity (b) assayed in serum-free cell supernatants of tenocytes cultured in the considered experimental settings. Bar graphs showing MMP-1 protein levels (c) and MMP-2 activity (d) after densitometric analysis of immunoreactive and lytic bands, respectively. Data are expressed as means  $\pm$  SD for at least two independent experiments. (c,e) Bar graphs showing TIMP-1 gene expression after normalization on GAPDH mRNA levels. Data are expressed as mean  $\pm$  SD for at least two independent experiments.

#### 3.4. Cytoskeleton Arrangement and Vinculin Expression in Focal Adhesions

In order to understand whether MD or COL may represent a mechanical stimulation able to influence the ability of tenocytes to form focal adhesions, we analyzed the expression of VNC, a key protein involved in the formation of the adhesion plaque, by morphological and molecular methods. Western blot analysis showed that VNC protein levels were significantly up-regulated in cells grown on MD (MD vs. CT,  $p = 0.033$ ) and tended to increase also in cells cultured on COL. In this experimental group, VNC was significantly decreased by CyB treatment (COL vs. COL+CyB,  $p = 0.040$ ) (Figure 8a,b). The effects of the presence of the scaffold and of CyB administration were more evident using morphological analysis by immunofluorescence. Indeed, VNC immunoreactivity, localized at the extremities of actin filaments in correspondence with focal adhesion formation on the substrate, was found to be stronger and wider in tenocytes grown on MD and COL, compared to CT (Figure 8c). After CyB administration, the VNC immunofluorescence signal and the regions corresponding to the presence of the focal adhesion seemed less evident and smaller only in cells grown on MD and COL, but not in CT, becoming similar to CT (Figure 8c, arrows).



**Figure 8.** (a) Representative Western blot for VNC quantification in cell lysates obtained from tenocytes cultured on MD and COL, compared to CT, with or without CyB treatment. VNC expression was normalized on tubulin. (b) Bar graphs showing VCN expression after densitometric analysis of immunoreactive bands. Data are mean  $\pm$  SD for at least two independent experiments. (c) Immunofluorescence analysis for VNC (green) in tenocytes cultured on MD and COL, compared to CT, before and after CyB treatment. Actin filaments are stained using rhodamine-phalloidin labeling. Nuclei are stained in blue by DAPI. Original magnification: 60 $\times$ . White arrows point to larger and more evident VNC-containing focal adhesions observed in MD and COL samples, compared to the same samples treated with CyB. CyB modified the size of VCN-containing focal adhesions similarly to CT. VNC: vinculin; PH: phalloidin. Scale bar: 20  $\mu$ m. \*  $p < 0.05$  using  $t$ -test.

### 3.5. Wound Healing Assay

Cell migration, playing a key role during tendon healing, was assessed by a wound healing assay in tenocytes grown on CT, MD and COL with or without CyB administration. The quantification of the scratch size revealed that cell migration is significantly increased in tenocytes cultured on MD and COL, compared to CT ( $p = 0.023$  and  $p = 0.032$ , respectively). Conversely, cell migration remained unaffected by CyB treatment in CT, but was strongly reduced in MD (MD vs. MD+CyB,  $p = 0.040$ ) and, although not statistically significant, in COL tenocytes (COL vs. COL+CyB,  $p = 0.07$ ) (Figure 9a,b). The ANOVA  $p$  value was 0.001 and the post-test confirmed the increased migration induced by COL compared to CT ( $p = 0.015$ ) and revealed a significant increase in the migration of cells cultured on MD or COL compared to CT+CyB ( $p = 0.009$  and  $p = 0.001$ , respectively).

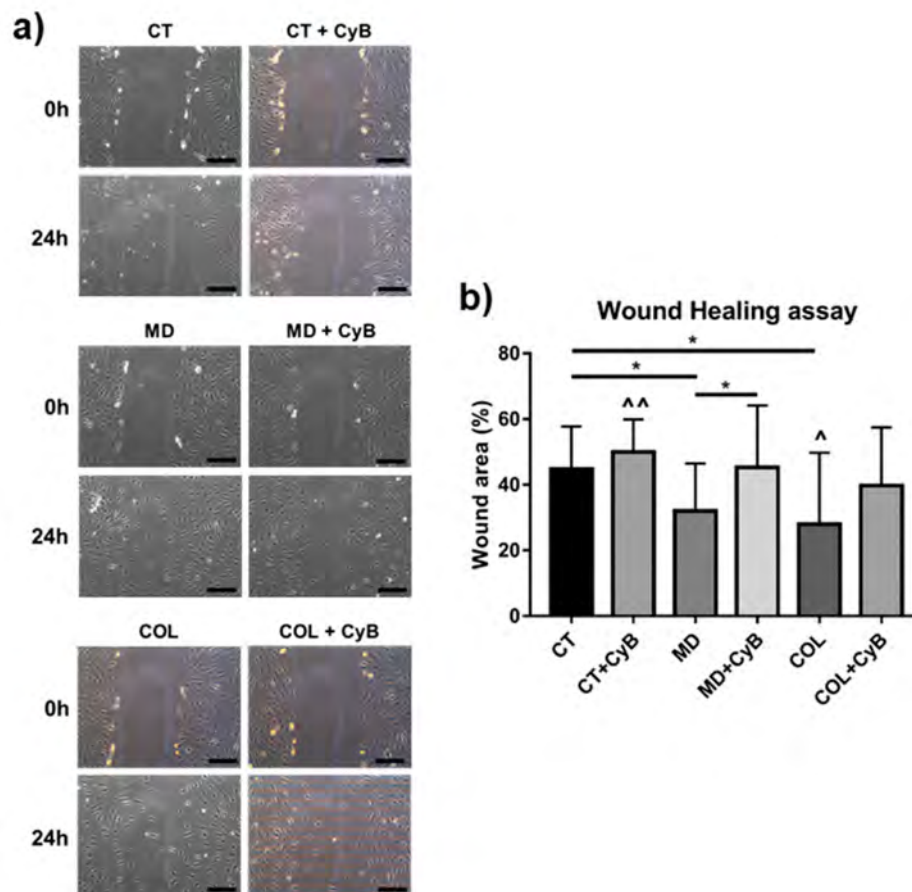
### 3.6. Expression of FAK, PAX and YAP/TAZ as Mechanosensors

To understand if the scaffold containing MD and COL affects tenocytes biology by a mechanical stimulation, the expression of key proteins playing a role as mechanosensors was analyzed.

FAK and PAX are proteins in the adhesion plaque that also act as mechanosensors. Their mRNA levels tended to be up-regulated in tenocytes cultured on MD and COL compared to CT, although not reaching the statistical significance ( $p = 0.09$ ). CyB treatment did not affect FAK in CT but had an impact on its expression in cells cultured on MD ( $p = 0.09$ ) and COL, determining its reduction (Figure 10a). The ANOVA revealed that FAK mRNA levels are up-regulated in MD vs. CT ( $p = 0.017$ ) and vs. CT+CyB ( $p = 0.020$ ) and that they are decreased in MD vs. MD+CyB ( $p = 0.013$ ) and COL+CyB ( $p = 0.018$ ). A similar pattern was observed for PAX: its expression was higher in MD ( $p = 0.075$ ) and COL, compared with CT, and was reduced by CyB only in cells cultured on the scaffold ( $p = 0.07$  for MD vs. MD+CyB and  $p < 0.05$  for COL vs. COL+CyB), whilst it remained unchanged in CT (Figure 10b). The analysis of PAX gene expression by ANOVA showed that its expression was significantly increased in MD vs. CT and vs. CT+CyB ( $p = 0.0059$  and  $p = 0.052$ , respectively), while it was reduced in MD+CyB ( $p = 0.003$ ) and COL+CyB ( $p = 0.007$ ) compared to MD.

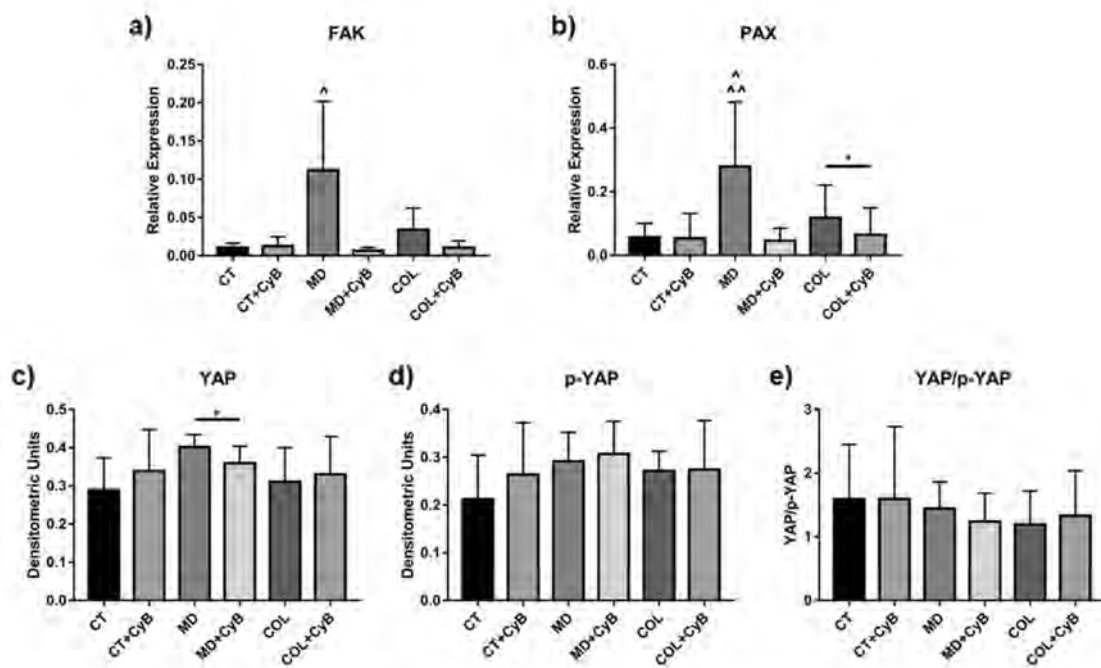
Yes-associated protein (YAP) and transcriptional co-activator with PDZ-binding motif (TAZ) are mechanosensors whose activity is regulated by phosphorylation, leading to protein inactivation and cytoplasmic translocation. YAP/TAZ were first analyzed by Western blot using antibodies to detect both the unphosphorylated (active) and phosphorylated (inactive) proteins. YAP and p-YAP resulted in being similarly expressed in cell lysates obtained from CT, MD and COL tenocytes, although a significant down-regulation was observed after CyB administration in cells cultured on MD ( $p = 0.044$ ) (Figure 10c). p-YAP resulted in being similar in all the experimental conditions (Figure 10d) as well as the YAP/p-YAP ratio (Figure 10e). A similar pattern was observed for TAZ and p-TAZ (data not shown).

In order to understand whether MD or COL were able to trigger a mechanical stimulation in tenocytes, YAP/TAZ activation induced by the scaffold was investigated by analyzing their localization by immunofluorescence analysis. YAP/TAZ were expressed both in nuclei and the cytoplasm. We observed a stronger nuclear immunoreactivity in tenocytes cultured on MD and COL, compared to CT. In CT, CyB did not significantly modify this pattern of expression, whilst in tenocytes cultured on MD and COL, CyB strongly increased the number of nuclei having a less intense YAP/TAZ labeling (Figure 11): this finding suggests that mechanical stimulus deprivation following CyB administration inactivated YAP/TAZ and induced their translocation from the nucleus to the cytoplasm.

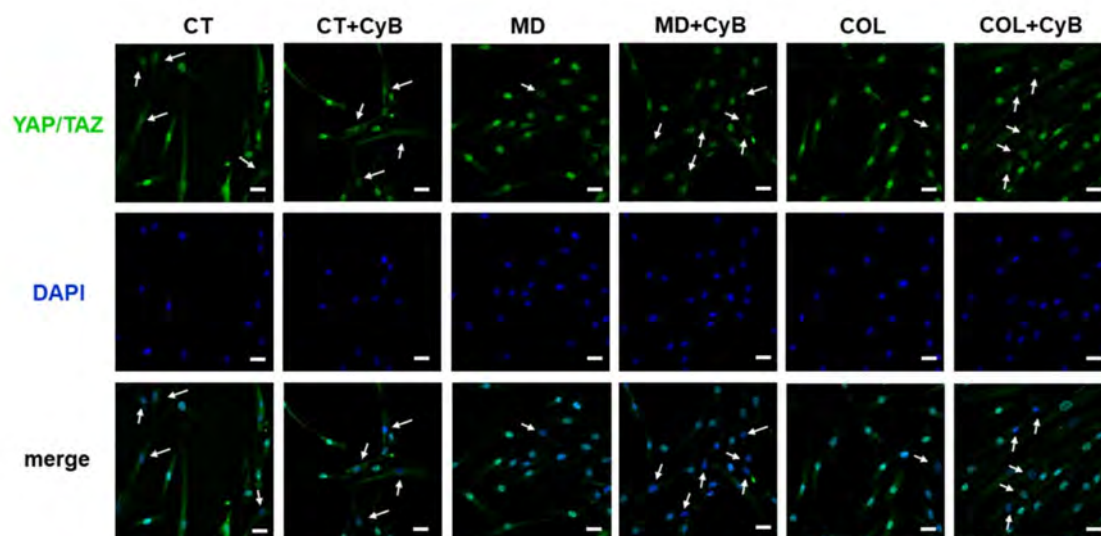


**Figure 9.** (a) Representative phase contrast micrographs showing the results of the wound healing assay in control tenocytes (CT) and tenocytes grown on MD and COL at 0 and 24 h after the scratch, with or without CyB administration. Original magnification: 10 $\times$ . (b) Bar graphs showing the area of wound closure after 24 h, expressed as a % of the area at 0 h, in cultured tenocytes in the different experimental conditions. Data are mean  $\pm$  SD for at least two independent experiments. \*  $p < 0.05$  for  $t$ -test; ^  $p < 0.05$  vs. CT; ^^  $p < 0.01$  vs. MD and COL using ANOVA.





**Figure 10.** Bar graphs showing FAK (a) and PAX (b) mRNA levels after normalization on GAPDH gene expression. Data are means  $\pm$  SD for at least two independent experiments. For YAP expression, the active-form YAP (c), the inactive phosphorylated form (d) and the YAP/p-YAP ratio (e) were assessed by Western blot and represented by the histograms showing mean  $\pm$  SD for at least two independent experiments for the considered experimental groups. \*  $p < 0.05$  for *t*-test; ^  $p < 0.05$  vs. CT, CT+CyB, MD+CyB, COL+CyB; ^^  $p < 0.01$  vs. MD+CyB and COL+CyB using ANOVA.



**Figure 11.** Immunofluorescence analysis for YAP/TAZ (green) in tenocytes cultured on MD and COL, compared to CT, before and after CyB treatment. The merged micrographs show that in tenocytes cultured on MD and COL, immunoreactivity is more evident in the nucleus, while, after CyB treatment and in CT, immunoreactivity is mostly in the cytoplasm and nuclei are more blue, suggesting that the presence of MD and COL induces YAP/TAZ activation, while mechanical stress deprivation induces a phenotype more similar to CT cells. Original magnification: 60 $\times$ . Scale bar: 20  $\mu$ m.



#### 4. Discussion

The mechanobiology of tenocytes is vital to preserve tendon homeostasis [28–31]. Tenocytes are able to sense mechanical stimuli imposed on tendons during mechanical loading and can adapt their metabolism in an anabolic or catabolic manner in order to remodel the ECM according to the applied loads [32–34]. Therefore, tenocytes are responsible for tendon mechanical adaptation: they convert mechanical stimuli into biochemical signals that ultimately influence tendon adaptive physiological or pathological changes, thus affecting its biomechanical properties [13,15,16]. In fact, it was reported that physiological mechanical loading increases collagen synthesis [14,35], while reduced loading leads to MMP-1 up-regulation [36].

Tensile loading acting on tendons is transduced into intracellular biochemical responses by various sensors and pathways, and the propagation of extracellular-generated forces rely on the actin cytoskeleton [37]. Actin filaments mediate the modification and deformation of the ECM and contribute to the propagation of mechanical stimulation to the nucleus, where gene expression for ECM components can be accordingly affected [38]. It has been demonstrated that the deprivation of mechanical stimulation on tendons mediated by the actin cytoskeleton can be obtained by CyB treatment [36]. Therefore, in order to understand if MD acts as a mechanical scaffold, we utilized CyB to analyze if the effects elicited by MD or COL on tenocytes behavior are affected by mechanical loading deprivation.

For this purpose, we first analyzed the scaffold containing MD and COL at SEM to evaluate if the substrate arrangement could influence cell alignment. The observation at SEM of Petri dishes coated with MD or COL did not reveal the presence of collagen fibrils, possibly due to a fragmentation into small fragments of the collagen contained in the device. As a consequence, when cultured on the scaffold, cells were not influenced in their arrangement and grew without any specific distribution. To support our findings, a further SEM analysis conducted on a commercial Petri dish coated with type I collagen confirmed that collagen fibrils are undetectable. Since, in our previous study, we showed that MD was able to modify some biological activities of tenocytes [19], we tried to demonstrate the presence of the scaffold using a different approach such as Raman spectroscopy. Using this technique, we were able to assess the presence of mainly type I collagen in MD prepared to culture tenocytes.

After demonstrating the presence of the scaffold, we investigated collagen turnover, since COL-I is the main component of the tendon ECM. Its content is regulated by a finely balanced turnover controlled by tenocytes acting at the level of collagen synthesis, maturation and degradation. Collagen turnover, therefore, plays a key role in determining the tendon ability to resist mechanical forces and repair in response to injury [9]. We previously demonstrated that MD favors COL-I secretion [19], suggesting that this medical compound is able to trigger the anabolic phenotype of tenocytes. In the present study, our results confirm the increase in COL-I protein levels in the supernatant of tenocytes cultured on MD and COL, compared to CT. Since CyB administration had no effect on collagen expression in all experimental groups, there is not a clear demonstration that the effect of the scaffold on COL-I expression is mechanically induced and mediated by the actin cytoskeleton.

Maturation of newly synthesized collagen is needed to provide collagen fibril stabilization and tendon tensile strength and is obtained by the cross-linking of newly secreted collagen by enzymes such as LH2b [39,40]. Our results show that LH2b is up-regulated by MD, and also by COL, in tenocytes cultured for 48 h, as previously demonstrated [19]. Interestingly, this effect was lost after CyB administration only in tenocytes cultured on MD and COL, but not in CT, pointing to a mechanical mechanism exerted by MD to trigger collagen maturation to improve collagen stability.

Collagen turnover pathways include collagen breakdown played by MMP-1, which cleaves the intact collagen triple helix, followed by other proteases such as MMP-2 [41,42]. The key role of MMP-1 in tendon ECM homeostasis is based on the previously demonstrated inverse correlation between MMP-1 expression at the gene and protein levels and the amplitude of tensile mechanical load acting on tendons. In fact, low levels of MMP-1 induced by mechanical loading are related to a more stable tendon structure [36]. Here, we show that MMP-1 and MMP-2 levels are not affected by MD and



COL, and they remain unchanged by CyB administration. When investigating collagen degradation, TIMPs expression should be also analyzed. TIMP-1 is the main inhibitor of MMP-1, binding MMP-1 in a 1:1 stoichiometric ratio and inhibiting its activation and activity [43,44]. TIMP-1 mRNA levels slightly increased in tenocytes cultured for 48 h on MD and COL, compared to CT, as previously reported [19], and were reduced after CyB administration in all the considered experimental groups. This finding suggests that, in our experimental conditions, TIMP-1 levels are not under specific mechanical control mediated by the actin cytoskeleton. Overall, collagen turnover mechanisms involving the activity of MMP-1, MMP-2 and TIMP-1 seem to be unaffected by CyB.

ECM remodeling and homeostasis are influenced by mechanical stimuli acting on tendons and tenocytes are mechanoresponsive cells: they play a key role as the effectors since they are able to sense mechanical signals and convert them into biological responses [45,46]. This activity of tenocytes is based on their actin microfilaments that represent a mechanotransduction system allowing to adapt tenocyte metabolism in response to different mechanical forces acting on tendons [36]. CyB is known to modify the dynamic instability of actin filaments. However, as shown in Figure 8, the dose of CyB used in this study did not injure microfilaments and tenocytes preserved their structural integrity.

The actin cytoskeleton also plays a key role during cell migration. Since tenocytes migration is needed during tendon healing [47], we investigated, by a wound healing assay, if MD and COL affect cell migration and if their effect relies on a mechanoresponsive mechanism influenced by CyB treatment. We found that MD favors cell migration, as previously reported [19], as well as COL, confirming that the therapeutic activity of this medical device could be related to this effect. To demonstrate that MD-induced cell migration is triggered by a mechanotransduction system, the wound area was measured after CyB administration. Interestingly, CyB was able to decrease cell migration in tenocytes cultured on MD and COL, but not in CT, strongly suggesting that the stimulation of cell migration induced by MD is mediated by a mechanical effect.

During the dynamic process of cell migration, cells undergo a repeated cycle of attachment to the ECM and subsequent detachment of the cell from the matrix. Transmembrane proteins, the integrins, mediate the attachment of tenocytes to the ECM and bridge the inside and outside of the cells. To do this, they link their cytoplasmic domain to the focal adhesion complexes at the leading edge of the cell, including many different proteins such as VNC, a cytoplasmic actin-binding protein enriched in focal adhesions [48–50]. Interestingly, the presence of VNC at adhesion complexes is force-dependent [50]. Western blot analysis of VNC revealed some significant modifications induced by the medical device before and after CyB treatment. However, more interesting findings were obtained by morphological analysis using immunofluorescence, which revealed some qualitative differences in cells cultured on MD and COL, compared to CT. In fact, VNC immunoreactivity detectable at the extremity of microfilaments and the size of focal adhesions containing VNC seem more evident and larger in cells grown on the medical device, compared to CT. This observation suggests the hypothesis that VNC expression can be affected by MD and COL, and that the medical devices could improve the attachment of tenocytes to ECM components and, therefore, their ability to form more efficient focal adhesions to favor cell migration. This hypothesis is supported by the observation that, after CyB administration, focal adhesions of cells cultured on MD and COL are similar to those observed in CT. Accordingly, it was reported that VNC recruitment is enhanced when tension increases, while, when tension decreases, focal adhesions are disassembled in response to decreased tension [50]. Moreover, the analysis with the phase contrast microscope revealed that cell morphology was similar in tenocytes grown on CT, MD and COL. By contrast, CyB induced a less flattened morphology in CT, confirming the hypothesis that the medical device is able to favor cell adhesion and thus cell migration.

To finally demonstrate that MD affects tenocyte behavior representing a mechanical stimulus acting on mechanotransduction mechanisms, we analyzed the effect of the medical device on the expression of key mechanosensors such as FAK, PAX and YAP/TAZ. FAK and PAX are components of the adhesion plaque complex. They are involved in the formation of focal adhesions needed for cell migration but they also play a key role acting as mechanosensors [51–53]. Our data show that FAK

and PAX gene expression is strongly influenced by MD as well as by COL, compared to CT. When CyB is added to the cell culture medium for 48 h, FAK and PAX mRNA levels are down-regulated only in tenocytes grown on MD and COL, and not in CT. This finding suggests that their induction is dependent on the mechanical stimulus exerted by the medical device used as a scaffold. Moreover, this effect is lost when the transmission of the mechanical stimulus on tenocytes is blocked when cells are deprived of their mechanotransduction apparatus. To strengthen this hypothesis, we analyzed the expression of the transcriptional regulators YAP/TAZ, which are regulated by mechanical inputs in a variety of cellular settings, thus impacting many different cell activities [51]. YAP and TAZ act as mechanosensors primarily regulated by the substrate on which cells adhere, which, in turn, influences YAP/TAZ activity stimulating the actin cytoskeleton. The integrity of microfilaments is pivotal on YAP/TAZ activity. In fact, treatment of cells with Latrunculin A, an inhibitor of actin polymerization, results in phosphorylation of YAP and cytosolic localization of YAP/TAZ [51]. In this study, we used CyB to inhibit actin polymerization and to block its dynamic instability in order to analyze YAP/TAZ expression in tenocytes cultured on MD and COL, compared to CT, to demonstrate that the medical device represents a mechanical stimulus to affect cell behavior.

Western blot analysis of YAP/TAZ did not reveal important differences as well as in the YAP/p-YAP ratio. However, our data suggest that MD and COL represent a mechanical input for tenocytes since immunofluorescence analysis demonstrated that YAP/TAZ expression is more nuclear in cells cultured on MD and COL, compared to CT. This suggestion is further supported by the observation that after CyB administration, depriving cells of the mechanical input mediated by the cytoskeleton, YAP/TAZ immunoreactivity becomes less nuclear and more cytoplasmic only in cells grown on MD and COL, and not in CT. This suggestion is consistent with previous studies demonstrating that, since YAP/TAZ serve as mechanotransducers and mechanosensors, their subcellular localization and activity are tightly regulated by cell substrate rigidity and tensile inputs from the ECM [53–55], and that cytoskeletal tension is required for YAP/TAZ nuclear localization [53].

## 5. Conclusions

Considered as a whole, these *in vitro* findings suggest that MD and COL trigger similar responses in tenocytes and that their effect on tenocytes behavior represents a mechanical input involving the mechanotransduction machinery. In particular, we showed that MD-Tissue influences some tenocytes activity involved in ECM homeostasis and improves focal adhesion formation and migration ability. Overall, we confirm that MD-Tissue, acting as a mechanical scaffold, could be an effective medical device used as a novel therapeutic, regenerative and rehabilitative approach to favor tendon healing in tendinopathies.

**Author Contributions:** Conceptualization, N.G.; methodology, N.G., P.S., C.C., E.V.; investigation, F.R., P.S., C.C., M.B., A.M., E.V., M.S., N.G.; data curation, N.G.; writing—original draft preparation, N.G.; writing—review and editing, F.R., P.S., C.C., M.B., A.M., E.V., M.S., N.G.; funding acquisition, N.G. and F.R. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This study was partially supported by Guna S.p.a. The funder had no role in the design or conduct of the study, in analysis and interpretation of data or in the preparation of the manuscript.

**Acknowledgments:** We would like to thank Vincenzo Conte (Department of Biomedical Sciences for Health, Università degli Studi di Milano) for his help in electron microscopy analysis.

**Conflicts of Interest:** The authors declare that the manuscript is free of conflict of interest. This study was partially supported by Guna S.p.a. The sponsor had no role in the design or conduct of the study, in analysis and interpretation of data, in preparation of the manuscript or in the decision to publish the results of the study.

## References

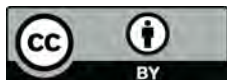
1. Via, A.G.; Papa, G.; Oliva, F.; Maffulli, N. Tendinopathy. *Curr. Phys. Med. Rehabil. Rep.* **2016**, *4*, 50–55. [[CrossRef](#)]
2. Steinmann, S.; Pfeifer, C.G.; Brochhausen, C.; Docheva, D. Spectrum of tendon pathologies: Triggers, trails and end-state. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 844. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Reid, D. The management of greater trochanteric pain syndrome: A systematic literature review. *J. Orthop.* **2016**, *13*, 15–28. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Frizziero, A.; Vittadini, F.; Pignataro, A.; Gasparre, G.; Biz, C.; Ruggieri, P.; Masiero, S. Conservative management of tendinopathies around hip. *Muscles Ligaments Tendons J.* **2016**, *6*, 281–292. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Seo, K.H.; Lee, J.Y.; Yoon, K.; Do, J.G.; Park, H.J.; Lee, S.Y.; Park, Y.S.; Lee, Y.T. Long-term outcome of low-energy extracorporeal shockwave therapy on gluteal tendinopathy documented by magnetic resonance imaging. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e019746. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Patruno, M.; Martinello, T. Treatments of the injured tendon in Veterinary Medicine: From scaffolds to adult stem cells. *Histol. Histopathol.* **2014**, *29*, 417–422. [[CrossRef](#)]
7. Haltmayer, E.; Ribitsch, I.; Gabner, S.; Rosser, J.; Gueltekin, S.; Peham, J.; Giese, U.; Dolezal, M.; Egerbacher, M.; Jenner, F. Co-culture of osteochondral explants and synovial membrane as in vitro model for osteoarthritis. *PLoS ONE* **2019**, *14*, e0214709. [[CrossRef](#)]
8. O'Brien, C.; Marr, N.; Thorpe, C. Microdamage in the equine superficial digital flexor tendon. *Equine Vet. J.* **2020**, 1–14. [[CrossRef](#)]
9. Ferrario, C.; Rusconi, F.; Pulaj, A.; Macchi, R.; Landini, P.; Paroni, M.; Colombo, G.; Martinello, T.; Melotti, L.; Gomiero, C.; et al. from food waste to innovative biomaterial: Sea urchin-derived collagen for applications in skin regenerative medicine. *Mar. Drugs* **2020**, *18*, 414. [[CrossRef](#)]
10. Martin, L.S.; Massafra, U.; Bizzi, E.; Migliore, A. 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”). *BMC Musculoskelet. Disord.* **2016**, *17*, 94. [[CrossRef](#)]
11. Pavelka, K.; Jarosova, H.; Sleglova, O.; Svobodova, R.; Votavova, M.; Milani, L.; Prochazka, Z.; Kotlarova, L.; Kostiuk, P.; Sliva, J.; et al. Chronic low back pain: Current pharmacotherapeutic therapies and a new biological approach. *Curr. Med. Chem.* **2018**, *25*, 1–8. [[CrossRef](#)]
12. Kannus, P. Structure of the tendon connective tissue. *Scand. J. Med. Sci. Sports* **2000**, *10*, 312–320. [[CrossRef](#)]
13. Kjaer, M. Role of extracellular matrix in adaptation of tendon and skeletal muscle to mechanical loading. *Physiol. Rev.* **2004**, *84*, 649–698. [[CrossRef](#)]
14. Riley, G.P.; Harrall, R.L.; Constant, C.R.; Chard, M.D.; Cawston, T.E.; Hazleman, B.L. Glycosaminoglycans of human rotator cuff tendons: Changes with age and in chronic rotator cuff tendinitis. *Ann. Rheum. Dis.* **1994**, *53*, 367–376. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Banes, A.J.; Horesovsky, G.; Larson, C.; Tsuzaki, M.; Judex, S.; Archambault, J.; Zernicke, R.; Herzog, W.; Kelley, S.; Miller, L. Mechanical load stimulates expression of novel genes in vivo and in vitro in avian flexor tendon cells. *Osteoarthr. Cartil.* **1999**, *7*, 141–153. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Benjamin, M.; Ralphs, J.R. The cell and developmental biology of tendons and ligaments. *Int. Rev. Cytol.* **2000**, *196*, 85–130. [[CrossRef](#)]
17. Jansen, K.A.; Donato, D.M.; Balcioglu, H.E.; Schmidt, T.; Danen, E.H.; Koenderink, G.H. A guide to mechanobiology: Where biology and physics meet. *Biochim. Biophys. Acta* **2015**, *1853*, 3043–3052. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Lavagnino, M.; Wall, M.E.; Little, D.; Banes, A.J.; Guilak, F.; Arnoczky, S.P. Tendon mechanobiology: Current knowledge and future research opportunities. *J. Orthop. Res.* **2015**, *33*, 813–822. [[CrossRef](#)]
19. Randelli, F.; Menon, A.; Via, A.G.; Mazzoleni, M.G.; Sciancalepore, F.; Brioschi, M.; Gagliano, N. Effect of a collagen-based compound on morpho-functional properties of cultured human tenocytes. *Cells* **2018**, *7*, 246. [[CrossRef](#)]
20. Canty, E.G.; Starborg, T.; Lu, Y.; Humphries, S.M.; Holmes, D.F.; Meadows, R.S.; Huffman, A.; O'Toole, E.T.; Kadler, K.E. Actin filaments are required for fibripositor-mediated collagen fibril alignment in tendon. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 38592–38598. [[CrossRef](#)]



21. Carlomagno, C.; Banfi, P.I.; Gualerzi, A.; Volpato, E.; Meloni, M.; Lax, A.; Colombo, E.; Ticozzi, N.; Verde, F.; Silani, V.; et al. Human salivary Raman fingerprint as biomarker for the diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 10175. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Menon, A.; Pettinari, L.; Martinelli, C.; Colombo, G.; Portinaro, N.; Dalle-Donne, I.; d'Agostino, M.C.; Gagliano, N. New insights in extracellular matrix remodeling and collagen turnover related pathways in cultured human tenocytes after ciprofloxacin administration. *Muscle Ligaments Tendons J.* **2013**, *113*, 122–131.
23. Liang, C.C.; Park, A.Y.; Guan, J.L. In vitro scratch assay: A convenient and inexpensive method for analysis of cell migration in vitro. *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 329–333. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Gualerzi, A.; Niada, S.; Giannasi, C.; Picciolini, S.; Morasso, C.; Vanna, R.; Rossella, V.; Masserini, M.; Bedoni, M.; Ciceri, F.; et al. Raman spectroscopy uncovers biochemical tissue-related features of extracellular vesicles from mesenchymal stromal cells. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 9820. [[CrossRef](#)]
25. Cullum, B.M.; Boca, S.; Rugina, D.; Pinteau, A.; Leopold, N.; Astilean, S. Designing gold nanoparticle-ensembles as surface enhanced raman scattering tags inside human retinal cells. *J. Nanotechnol.* **2012**, 961216. [[CrossRef](#)]
26. Bailey, M.R.; Schultz, Z.D. SERS speciation of the electrochemical oxidation–reduction of riboflavin. *Analyst* **2016**, *141*, 5078–5087. [[CrossRef](#)]
27. Cárcamo, J.J.; Aliaga, A.E.; Clavijo, R.E.; Brañes, M.R.; Campos-Vallette, M.M. Raman study of the shockwave effect on collagens. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2012**, *86*, 360–365. [[CrossRef](#)]
28. Hannafin, J.A.; Arnoczky, S.P.; Hoonjan, A.; Torzilli, P.A. Effect of stress deprivation and cyclic tensile loading on the material and morphologic properties of canine flexor digitorum profundus tendon: An in vitro study. *J. Orthop. Res.* **1995**, *13*, 907–914. [[CrossRef](#)]
29. Galloway, M.T.; Lalley, A.L.; Shearn, J.T. The role of mechanical loading in tendon development, maintenance, injury, and repair. *J. Bone Jt. Surg. Am.* **2013**, *95*, 1620–1628. [[CrossRef](#)]
30. Magnusson, S.P.; Langberg, H.; Kjaer, M. The pathogenesis of tendinopathy: Balancing the response to loading. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2010**, *6*, 262–268. [[CrossRef](#)]
31. Heinemeier, K.M.; Kjaer, M. In vivo investigation of tendon responses to mechanical loading. *J. Musculoskeletal Neuronal Interact.* **2011**, *11*, 115–123. [[PubMed](#)]
32. Banes, A.J.; Tsuzaki, M.; Yamamoto, J.; Brigman, B.; Fischer, T.; Brown, T.; Miller, L. Mechanoreception at the cellular level: The detection, interpretation and diversity of response to mechanical signals. *Biochem. Cell Biol.* **1995**, *73*, 349–365. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Lavagnino, M.; Arnoczky, S.P.; Tian, T.; Vaupel, Z. Effect of amplitude and frequency of cyclic tensile strain on the inhibition of MMP-1 mRNA expression in tendon cells: An in vitro study. *Connect. Tissue Res.* **2003**, *44*, 181–187. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Screen, H.R.; Shelton, J.C.; Bader, D.L.; Lee, D.A. Cyclic tensile strain upregulates collagen synthesis in isolated tendon fascicles. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, *336*, 424–429. [[CrossRef](#)]
35. Langberg, H.; Rosendal, L.; Kjaer, M. Training-induced changes in peritendinous type I collagen turnover determined by microdialysis in humans. *J. Physiol.* **2001**, *534*, 297–302. [[CrossRef](#)]
36. Arnoczky, S.P.; Tian, T.; Lavagnino, M.; Gardner, K. Ex vivo static tensile loading inhibits MMP-1 expression in rat tail tendon cells through a cytoskeletally based mechanotransduction mechanism. *J. Orthop. Res.* **2004**, *22*, 328–333. [[CrossRef](#)]
37. Discher, D.E. Tissue cells feel and respon to the stiffness of their substrate. *Science* **2005**, *310*, 1139–1143. [[CrossRef](#)]
38. Martino, F.; Perestrelo, A.R.; Vinarský, V.; Pagliari, S.; Forte, G. Cellular mechanotransduction: From tension to function. *Front. Physiol.* **2018**, *9*, 824. [[CrossRef](#)]
39. Silver, F.H.; Christiansen, D.; Snowhill, P.B.; Chen, Y.; Landis, W.J. The role of mineral in the storage of elastic energy in turkey tendons. *Biomacromolecules* **2000**, *1*, 180–185. [[CrossRef](#)]
40. Walker, L.C.; Overstreet, M.A.; Yeowell, H.N. Tissue-specific expression and regulation of the alternatively-spliced forms of lysyl hydroxylase 2 (LH2) in human kidney cells and skin fibroblasts. *Matrix. Biol.* **2005**, *23*, 515–523. [[CrossRef](#)]
41. Sakai, T.; Gross, J. Some properties of the products of reaction of tadpole collagenase with collagen. *Biochemistry* **1967**, *6*, 518–528. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Woessner, F.J. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodelling. *FASEB J.* **1991**, *5*, 2145–2154. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

43. Brew, K.; Dinakarpanthian, D.; Nagase, H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: Evolution, structure and function. *Biochim. Biophys. Acta* **2001**, *1477*, 267–283. [[CrossRef](#)]
44. Murphy, G.; Willenbrock, F.; Crabbe, T.; O’Shea, M.; Ward, R.; Atkinson, S.; O’Connell, J.; Docherty, A. Regulation of matrix metalloproteinase activity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1994**, *732*, 31–41. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. BurrIDGE, K.; Guilluy, C. Focal adhesions, stress fibers and mechanical tension. *Exp. Cell Res.* **2016**, *343*, 14–20. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Wang, J.H.; Guo, Q.; Li, B. Tendon biomechanics and mechanobiology—a minireview of basic concepts and recent advancements. *J. Hand Ther.* **2012**, *25*, 133–140. [[CrossRef](#)]
47. Jones, M.E.; Mudera, V.; Brown, R.A.; Cambrey, A.D.; Grobbelaar, A.O.; McGrouther, D.A. The early surface cell response to flexor tendon injury. *J. Hand Surg. Am.* **2003**, *28*, 221–230. [[CrossRef](#)]
48. Reed, M.J.; Ferrara, N.S.; Vernon, R.B. Impaired migration, integrin function, and actin cytoskeletal organization in dermal fibroblasts from a subset of aged human donors. *Mech. Ageing Dev.* **2001**, *122*, 1203–1220. [[CrossRef](#)]
49. Pesqueira, T.; Costa-Almeida, R.; Gomes, M.E. Uncovering the effect of low-frequency static magnetic field on tendon-derived cells: From mechanosensing to tenogenesis. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 10948. [[CrossRef](#)]
50. Spanjaard, E.; de Rooij, J. Mechanotransduction: Vinculin provides stability when tension rises. *Curr. Biol.* **2013**, *23*, R159–R161. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Totaro, A.; Panciera, T.; Piccolo, S. YAP/TAZ upstream signals and downstream responses. *Nat. Cell Biol.* **2018**, *20*, 888–899. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Low, B.C.; Qiurong Pan, C.; Shivashankar, G.V.; Bershadsky, A.; Sudol, M.; Sheetz, M. YAP/TAZ as mechanosensors and mechanotransducers in regulating organ size and tumor growth. *FEBS Lett.* **2014**, *588*, 2663–2670. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Dupont, S.; Morsut, L.; Aragona, M.; Enzo, E.; Giulitti, S.; Cordenonsi, M.; Zanconato, F.; Le Digabel, J.; Forcato, M.; Bicciato, S.; et al. Role of YAP/TAZ in mechanotransduction. *Nature* **2011**, *474*, 179–183. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Halder, G.; Dupont, S.; Piccolo, S. Transduction of mechanical and cytoskeletal cues by YAP and TAZ. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2012**, *13*, 591–600. [[CrossRef](#)]
55. Schroeder, M.C.; Halder, G. Regulation of the Hippo pathway by cell architecture and mechanical signals. *Semin. Cell Dev. Biol.* **2012**, *23*, 803–811. [[CrossRef](#)]

**Publisher’s Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



CLINICAL

V. Reshkova, R. Rashkov,  
R. Nestorova

## SUMMARY

Collagen is the most abundant protein (structural protein; molecular weight 300 KDa) in mammalian organisms, accounting for about 5-6% of an adult's body weight.

In this case series we have evaluated the efficacy and safety of intra-articular injections of Guna Collagen MD-Knee + Guna Collagen MD-Muscle in 30 patients (12 M, 18 F) affected by Radiological Knee Osteoarthritis (X-ray stage 2 or 3).

Patients have been administered 10 intra-articular injection with Guna Collagen MD-Knee + Guna Collagen MD-Muscle.

Evaluation was performed at baseline and then at week 8 (end of treatment) and at week 12 (4 weeks after treatment), in term of VAS pain at rest and during movement, Lequesne Index and patient and physician satisfaction.

– Intra-articular injections of Guna Collagen MDs resulted in a significant improvement of pain at rest, pain during movement and functional activity in patients with knee osteoarthritis. Guna Collagen MDs demonstrated to be safe; no side effect was reported in any patient.

**KEY WORDS** KNEE OSTEOARTHRITIS, COLLAGEN INTRA-ARTICULAR INJECTION, COLLAGEN MEDICAL DEVICE, MD-KNEE, MD-MUSCLE

## EFFICACY AND SAFETY EVALUATION OF GUNA COLLAGEN MDs INJECTIONS IN KNEE OSTEOARTHRITIS – A CASE SERIES OF 30 PATIENTS

### INTRODUCTION

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

One of the most frequent reasons of local joint pain is the slackening of intra-articular (ligaments and articular cartilage) and extra-articular structures (ligaments, joint capsules, tendons, muscles) causing joint hypermobility (1).

– This mobility leads to further and early consumption of these systems on one hand, and on the other promotes progressive degeneration of the cartilage.

A special characteristic of Guna Collagen Medical Devices, which contain collagen and ancillary ingredients, is that they can offer an innovative approach to the treatment of painful diseases affecting the musculoskeletal system (2).

The ancillary ingredients of natural origin are combined with collagen in order to allow a better and more targeted positioning of collagen in the specific areas.

These collagen products may be used in periarticular, intra-articular, intramuscular and intradermal injections.

– Collagen provides a support which may have a positive impact in stabilizing the joint functionality, avoiding hypermobility and improving movement and pain.

Intra-articular administration of Guna Collagen Medical Devices could have a structural function: strengthening and protecting the structure of cartilage and joint capsules.

It is also supposed to provide mechanical support to the affected areas.

Strengthening these structures, Guna Collagen MDs may achieve regenerative and analgesic effects (3).

The purpose of this study is to confirm these hypothesis by evaluating the relief of localized pain or pain during movement.





## MATERIALS AND METHODS

**30 outpatients** (12 M, 18 F) aged between 55 and 70 years, affected by **knee osteoarthritis** [X-ray stage 2 or 3, according to Kellgren-Lawrence Classification (4)] were included.

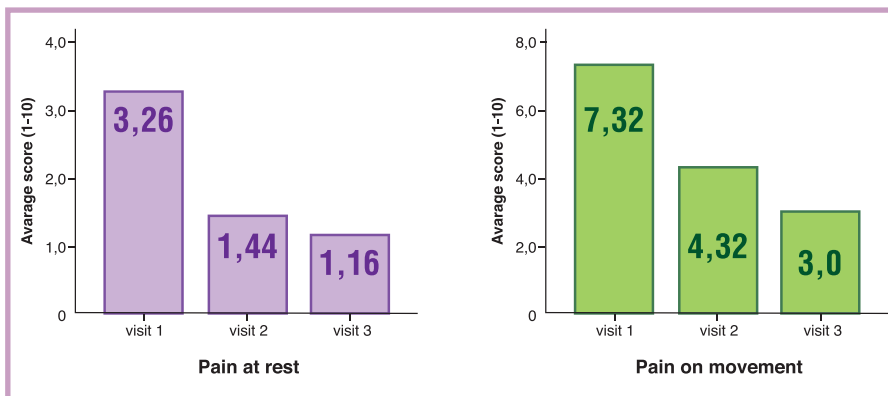
The main exclusion criteria were: inflammatory diseases, gout, and malignancy. – Patients were administered **intra-articular** knee injections with Guna Collagen **MD-Knee** (10 amp.) + Guna Collagen **MD-Muscle** (10 amp.): 1 injection twice a week for 2 weeks, and 1 injection weekly for 6 weeks (course of treatment: 8 weeks).

Patients were evaluated before treatment (**Visit 1**), at week 8 (**Visit 2**, at the end of treatment), and at week 12 (**Visit 3**, 4 weeks after treatment) in term of pain at rest (VAS and a 5-point verbal scale) and during movement, Lequesne Algo-functional Index, assessment of efficacy by patients and physician (5).

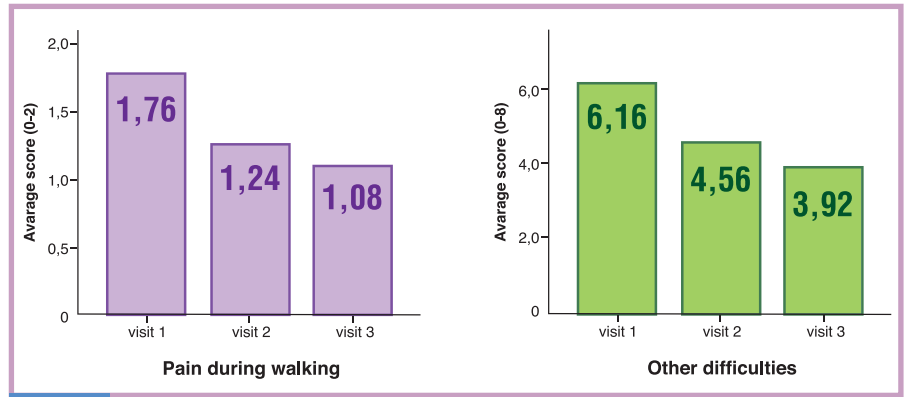
## RESULTS

A significant reduction of VAS pain at rest was observed at Visit 2 and Visit 3 (**FIGURE 1**).

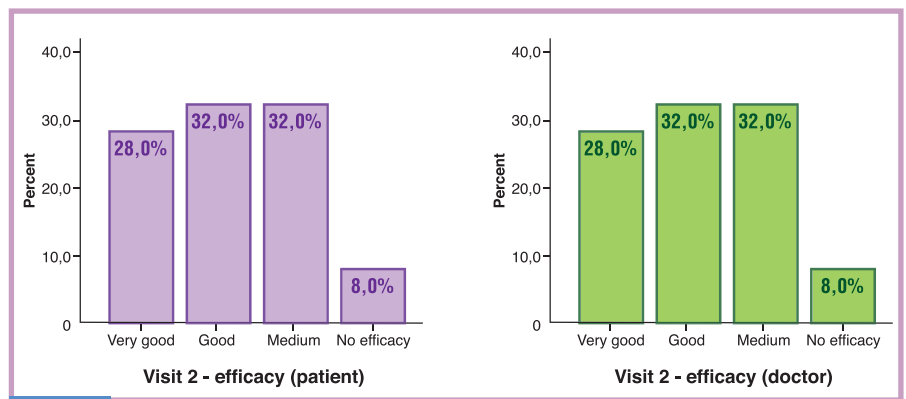
– The average score for pain during movement was observed to decrease more than **twice** (2 times) at Visit 3 compared to baseline (**FIGURE 1**).



**FIGURE 1**  
**Left: Pain at rest, F (2,48) 35.871, p=0.000.**  
**Right: Pain during movement, F (2,48) 69.630, p=0.000.**



**FIGURE 2**  
**Left: Pain during walking, F (2,48) 19.750, p=0.000.** **Right: Other difficulties.**



**FIGURE 3**  
**Assessment of efficacy by patients and by physicians.**

Pain at rest and during movement showed a statistically significant decrease after administration of the 2 Guna Collagen MDs.

The reduction continued 30 days after the end of treatment. In terms of average score for pain during

walking, at Visit 3 it was observed a reduction of 40%, compared to baseline (**FIGURE 2**).

At Visit 3, the average score for “other difficulties” (Lequesne Index) decreased approximately 2 times if compared to baseline (**FIGURE 2**). At Visit 2, the assessment of efficacy by patients and by doctors was **very good** in 28% of cases, **good** in 32%, **medium** in 32% and the treatment was not considered effective in only 8% (**FIGURE 3**).

At Visit 3 the percentages are even higher. The assessment of treatment efficacy at week 8 and 12 by patients and by doctors were similar. No side effects were reported during the follow-up.

## DISCUSSION

Current intra-articular treatment options for knee osteoarthritis (OA) include hya-



luronic acid (HA) and corticosteroids.

Viscosupplementation (HA) is a well-established treatment option in knee OA, and is included in the professional guidelines for treatment of the disease in this joint (6,7).

There are substantial data that exogenous HA may improve pain and function by non-mechanical, biologically-based mechanisms within the synovial and articular environment (8).

HA is comparable in efficacy with intra-articular corticosteroids, which have a faster onset of action but a shorter duration (9,10).

The conclusions of a Cochrane meta-analysis seem to be in favor of higher efficacy of HA for both pain and function; it is preferred to any other form of systemic intervention or intra-articular corticosteroids (11,12).

Despite its efficacy and safety, the use of viscosupplementation is limited by its cost, considering also the fact that most National Health Services do not reimburse such a treatment.

Also intra-articular placebo (saline solution) seems to be able to decrease pain in knee OA (13,14).

Zhang *et Al.* reported in a recent meta-analysis that IA placebo had effects above the average value of 0.51 ES (15).

Placebo in OA appeared to be effective only for all patient-related subjective outcomes such as pain, stiffness and self-reported function, but not for structural modification outcomes.

The results of this study seem to demonstrate that intra-articular administration of **Guna Collagen MDs** could be a safe and effective treatment in pain relief for patients affected by knee OA at stage 2 or 3 (Kellgren-Lawrence Classification).

– Therefore, Guna Collagen MDs might be an additional option in the intra-articular management of knee OA.

The limitation of this study is the absence of a comparative group; it would also be appropriate to carry out a comparative study firstly with placebo and then with the other products commonly used for intra-articular injections (hyaluronates, steroids, platelets rich plasma).

## CONCLUSIONS

This case series suggests that intra-articular injection of Guna Collagen MDs in knee OA affects significantly pain at rest, pain during movement and functional activity.

– Due to its safety and efficacy Guna Collagen MDs may be considered an interesting and promising option for the intra-articular treatment of patients affected by intermediate knee OA. Further studies are to confirm these data. ■

## Bibliography

1. Milani L. - Preface in Heine H., *Manuale di medicina biologica. Regolazione di base a matrice extracellulare*. 3rd edition. Guna ed., Milano; **2009**.
2. 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.
3. Urgellés-Lorié L.A. - Nociceptive pain vs neuropathic pain. A new classification for pain control. *Physiological Regulating Medicine*; **2008**/1; 39-42.
4. Kellgren J.H., Lawrence J.S. - Radiological Assessment of Osteo-Arthrosis. *Ann Rheum Dis*. **1957** December; 16(4): 494-502.
5. Lequesne M., Mery C., Samson M., Gerard P. - Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatol*; **1987**; suppl 65: 85-89.
6. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum*. **2000**; 43:1905-1915.
7. 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 (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis*. **2000**; 59:936-944.
8. Ghosh P., Guidolin D. - Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? *Semin Arthritis Rheum* **2002**; 32(1):10-37.
9. Caborn D., Rush J.L., Lanzer W. *et Al.* - A randomized single blind comparison of the efficacy and tolerability of hylan GF-20 and triamcinolone hexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. **2004**; 31:333-343.

10. Leopold S.S., Redd B.B., Warme W.J., Wehrle P.A., Pettis P.D., Shott S. - Corticosteroid compared with hyaluronic acid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am*. **2003**; 85A:1197-1203.
11. Bellamy N., Campbell J., Robinson V., Gee T., Bourne R., Wells G. - Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. **2006**; 19:CD005321.
12. Campbell J., Bellamy N., Gee T. - Differences between systematic reviews/meta-analyses of hyaluronic acid/hyaluronan/hylan in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. **2007**; 15:1424-1436.
13. Karlsson J., Sjögren L.S., Lohmander L.S. - Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. **2002**; 41:1240-1248.
14. Kotevoglou N., Ilyibozkurt P.C., Hiz O., Toktas H., Kuran B. - A prospective randomised controlled clinical trial comparing the efficacy of different molecular weight hyaluronan solutions in the treatment of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. **2006**; 26:325-330.
15. Zhang W., Robertson J., Jones A.C., Dieppe P.A., Doherty M. - The placebo effect and its determinants in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* **2008**; 67:1716-1723.

### corresponding author

**Dr. Valentina Reshkova, PhD**

– Clinic of Rheumatology  
Medical University of Sofia  
13 Urvich Str.  
1612 Sofia, Bulgaria



# Medical Device iniettabili a base di collagene

## Stato dell'arte e overview degli studi clinici

Deborah Esther Ruiu

Specialista in Medicina Fisica e Riabilitazione  
Aiuto Primario "Istituti Clinici Zucchi", Carate Brianza

### PAROLE CHIAVE

Collagene  
Medical device  
Viscosupplementazione  
Infiltrazioni intrarticolari e periarticolari  
Studi clinici

### RIASSUNTO

I continui progressi in campo medico-scientifico hanno sicuramente garantito un sostanziale allungamento della vita ma anche un conseguente aumento della tendenza alla cronicizzazione degli eventi morbosi. Uno degli Apparati in cui è più evidente questo *trend* è l'Apparato locomotore e di sostegno e patologie come l'artrosi rappresentano solo una delle espressioni di questo *trend*. Le strutture connettivali recitano un ruolo fondamentale nell'etiopatogenesi delle malattie infiammatorie e degenerative delle articolazioni e di tessuti come ossa, tendini, legamenti, muscoli: con il progredire dell'età, infatti, il tessuto connettivo, ed il collagene in particolare, tendono fisiologicamente a degradarsi in modo progressivo, fino a risultare inadeguati ad assolvere le loro specifiche e molteplici funzioni. Di particolare interesse la constatazione che tutte le strutture extra- ed intra-articolari sono costituite fondamentalmente da collagene.

Ed è partendo proprio da questa considerazione che, negli ultimi anni, la ricerca farmacologica si è focalizzata su nuovi approcci terapeutici che pongono questa sostanza al centro dell'attenzione.

Attualmente uno degli interventi terapeutici sicuramente più studiati ed utilizzati è rappresentato dalla viscosupplementazione con acido ialuronico per via intra-articolare, utile anche nel controllo del dolore e della flogosi e per il recupero funzionale dell'articolazione.

Ma una preziosa alternativa all'iniezione intra-articolare di acido ialuronico è rappresentata dall'iniezione intra-articolare o peri-articolare di *collagene di origine naturale*, con la funzione di rimpiazzare, rinforzare, strutturare e proteggere (barriera di adesione) cartilagini e capsule articolari, migliorando l'assetto anatomico e funzionale delle fibre collagene e di tutte le strutture in cui il collagene è presente e di fornire un supporto di tipo meccanico al distretto interessato.

### Introduzione

In Italia le malattie reumatiche colpiscono circa 5 milioni e mezzo di individui, e l'artrosi è di gran lunga l'affezione più frequente, rappresentando da sola il 72,6% delle malattie reumatiche<sup>1</sup>; secondo le Linee Guida EULAR (*European League Against Rheumatism*), risulterebbero affetti da osteoartrite sintomatica circa 4 milioni di persone<sup>2</sup>. L'indagine "Pain in Europe Survey", condotta su un campione di 50 mila persone in tutta Europa, ha dimostrato che il dolore cronico (che nel 70% dei casi è legato a reumartropatie) ha una maggiore prevalenza in Norvegia, Italia (26%) e Polonia, mentre la Spagna è il Paese con la minor prevalenza (19%). Negli U.S.A. si stima che ca. 27 milioni di persone siano affette, per esempio, da coxartrosi.

L'osteoartrosi è la più comune patologia cronica articolare e la sua prevalenza è destinata ad aumentare a causa dell'incremento dell'età media della popolazione; le articolazioni più colpite risultano, nell'ordine: ginocchio, mano, anca. Negli U.S.A. si stima che circa 27 milioni di persone siano affette, per esempio, di coxartrosi.

#### Opzioni terapeutiche

La terapia del dolore osteo-artro-mio-fasciale benigno prevede il ricorso a differenti tipi di trattamento:

- non farmacologico
- farmacologico
- riabilitativo
- chirurgico

Il trattamento non farmacologico prevede programmi di educazione sanitaria, l'uso di eventuali tutori e infine, quando necessario, la riduzione del peso corporeo<sup>2,3,4</sup>.

La terapia farmacologica prevede il ricorso sia a farmaci sintomatici ad azione rapida (paracetamolo, FANS, oppioidi, COXIB e, per via infiltrativa, i corsticosterioidi), che agiscono come antidolorifici e/o antinfiammatori, sia a farmaci sintomatici ad azione lenta (glucosamina solfato, condroitin-solfato, acido ialuronico), che agiscono come condro-protettori in quanto normali costituenti della cartilagine articolare. Le linee guida EULAR e le raccomandazioni OARSI (*Osteoarthritis Research Society International*)



prevedono anche il trattamento riabilitativo sia strumentale che chinesiterapico. Tra gli approcci riabilitativi la chinesiterapia è quella che presenta il maggior grado di evidenza negli studi relativi alla gestione del dolore e al miglioramento della funzione articolare<sup>5</sup>.

Tra i farmaci sintomatici ad azione lenta un ruolo da protagonista è giocato dall'acido ialuronico. Generalmente viene somministrato per via infiltrativa, dando buoni risultati nel controllo del dolore e nel miglioramento dell'articolazione, soprattutto del ginocchio.

Il suo meccanismo d'azione è oggi ben conosciuto: le molecole di acido ialuronico del liquido sinoviale si organizzano a formare una vasta rete, grazie alla quale il liquido sinoviale stesso si comporta come un lubrificante viscoso durante i movimenti lenti dell'articolazione, come la deambulazione, e come un ammortizzatore elastico durante i movimenti rapidi quali la corsa<sup>6</sup>.

Oltre a garantire le proprietà viscoelastiche del liquido sinoviale, l'acido ialuronico svolge un importante ruolo nel mantenere le caratteristiche strutturali e funzionali della cartilagine articolare, regolando varie attività cellulari attraverso specifici recettori di membrana (CD44)<sup>7</sup>.

L'intervento terapeutico che prevede l'infiltrazione intra-articolare di acido ialuronico è detto viscosupplementazione. Gli obiettivi sono:

- ripristinare la viscoelasticità del liquido sinoviale,
- ridurre la sintomatologia dolorosa a carico dell'articolazione,
- migliorare la funzione articolare,
- ripristinare le funzioni protettive dell'acido ialuronico stesso nell'articolazione<sup>8</sup>.

Dal 2010, il trattamento delle patologie dolorose e degenerative dell'Apparato locomotore e di sostegno si avvale di un innovativo approccio terapeutico con l'uso di **Medical Device iniettabili a base di collagene suino**<sup>9</sup>.

### Il Collagene<sup>9</sup>

Il collagene è la proteina più abbondante nei Mammiferi: ca. il 5-6% del peso corporeo di un uomo adulto; un terzo o un quarto di tutta la massa proteica degli animali superiori è costituita da collagene: dalle ossa ai tendini, dalle capsule articolari ai muscoli, dai legamenti alle fasce, dai denti alle sierose, dalla cute alla matrice extra-cellulare (ECM).

Questo implica l'importanza, per l'organismo umano, che tutti i meccanismi biologici e metabolici, legati alla sintesi ed alla funzione del collagene in ogni sua localizzazione, siano perfettamente efficienti, pena l'insorgenza di patologie in uno o più distretti corporei.

Nell'uomo, il picco di biosintesi collagenica avviene dal 45° al 60° anno di età: successivamente la sua produzione scende molto rapidamente, insieme a quella di elastina e di prote-

oglicani.

L'unità-base del collagene è il **tropo-collagene**, glicoproteina formata dall'intreccio di tre catene polipeptidiche sinistrorse portatrici di molecole di glucosio e galattosio, fissate sulla molecola dell'aminoacido Idrossilisina (Hyl), uno dei quattro aminoacidi costituenti il tropo-collagene con Glicina (Gly), Prolina (Pro) e 4-Idrossiprolina (Hyp). Questa tripla elica stretta garantisce la **robustezza strutturale** e la **rigidità**, ma anche la **resistenza** e la **flessibilità** necessarie alla perfetta funzionalità del collagene.

La mancata idrossilazione a Hyp e a Hyl porta alla formazione di collagene non strutturalmente adeguato alle funzioni. La disposizione delle fibrille nella formazione delle fibre collagene, garantisce alla struttura una grande robustezza in termini di *resistenza*, *inestensibilità*, *incomprimibilità*, ma anche di *plasticità*, *flessibilità*, *resistenza al carico*, *resistenza alla torsione*.

Queste caratteristiche fanno del collagene una "struttura" estremamente versatile che la Natura ha selezionato in centinaia di milioni di anni e confermato come il miglior mezzo per adempiere le sue numerose funzioni.

In Ortopedia e Traumatologia queste evidenze sul ruolo strutturale del collagene ricoprono una particolare importanza dal momento che tutte le strutture extra ed intra-articolari sono costituite fondamentalmente da questa molecola.

### Collagen Medical Device

Un nuovo approccio sostanziale e raffinato alle patologie algiche-disfunzionali dell'Apparato di sostegno ed alle funzioni motorie correlate è offerto dall'utilizzo, nella pratica ambulatoriale e nelle strutture specialistiche, dei *Collagen Medical Device*. I 13 *Collagen Medical Device* (MD) contengono **collagene (di tipo I) e sostanze ancillari di origine naturale**. Queste ultime consentono un più efficace e specifico posizionamento *in loco* del collagene con la funzione di veicolazione e di stabilizzazione.

Di questi 13 MD, 8 sono specifici distrettuali per i singoli compartimenti anatomici scheletrici e le loro patologie [MD-NECK (Colonna Cervicale); MD-THORACIC (Colonna Toracica); MD-LUMBAR (Colonna Lombare); MD-SHOULDER (Spalla); MD-HIP (Anca); MD-KNEE (Ginocchio); MD-SMALL JOINTS (Piccole articolazioni); MD-POLY (Pluri-articolari)]; uno è specifico distrettuale per il nervo sciatico [MD-ISCHIAL], e altri quattro sono specifici tissutali per le patologie dei tessuti somatici di derivazione prevalentemente mesodermica [MD-MUSCLE (Muscolo); MD-NEURAL (Nervi); MD-MATRIX (Matrice Extra-Cellulare); MD-TISSUE (Tessuti molli)]. Tutti i 13 Guna MD contengono, oltre all'eccezionale veicolante (*ancillare*), collagene di origine suina.

La scelta di preferire collagene di suino è dettata, oltre che dalla somiglianza biochimica e filogenetica, dal fatto che i tessuti di suino hanno mediamente un contenuto di collagene

\* Collagen Medical Device - Guna S.p.a. (Italy).



ne molto elevato (Glicina = 22,8%; Prolina = 13,8%; Idrossi-Prolina = 13%). Il contenuto medio degli altri aminoacidi è solo del 3% (max. Ac. glutammico = 9,5%; min. Tirosina = 0,4%).

Il collagene utilizzato nei *Collagen Medical Device* è sottoposto ad un particolare processo di filtrazione tangenziale, sterilizzazione e controllo del peso molecolare, che permette di ottenere un prodotto puro (senza contaminanti) e con caratteristiche chimico-fisiche standardizzate per la buona sicurezza clinica.

## I SISTEMI DI STABILIZZAZIONE ARTICOLARE

Ogni articolazione deve possedere 2 caratteristiche fondamentali, apparentemente in contrasto tra loro: la stabilità e la mobilità articolare.

I sistemi di stabilizzazione sono rappresentati da strutture che, in misura diversa, concorrono all'ottimale funzionalità articolare.

### 1 – Comparto extra-articolare

#### – LEGAMENTI

Dispositivi intra- (solo grosse articolazioni) ed extra-articolari costituiti da una disposizione parallela di fasci di collagene.

#### – CAPSULA ARTICOLARE

Dispositivo di copertura-protezione e rinforzo dell'articolazione, fissato vicino ad essa sui due elementi ossei contigui.

#### – TENDINI

#### – MUSCOLI

Anche il muscolo concorre alla "tenuta articolare".

### 2 – Comparto intra-articolare

#### – LEGAMENTI

Intra-articolari delle grandi articolazioni .

#### – CARTILAGINE ARTICOLARE

Fibrille collagene della cartilagine ialina disposte in fasci verticali nello strato profondo e in fasci tangenziali nello strato superficiale.

Lo scopo dell'introduzione *in loco* del collagene di suino purificato e sterilizzato, che costituisce i *Collagen Medical Device*, "dove serve" è strutturale: rimpiazzare, rinforzare, strutturare e proteggere (barriera di adesione) cartilagini, tendini, legamenti, capsule articolari, etc. migliorando l'assetto delle fibre collagene e – di conseguenza – di tutte le strutture anatomiche in cui esso è presente e fornire un supporto di tipo meccanico al distretto interessato.

Una delle cause più importanti di dolore distrettuale articolare è la lassità delle strutture intra- ed extra-articolari di stabilizzazione; i sistemi di contenimento lassi determinano ipermobilità articolare, soprattutto in direzioni ed angolature non fisiologiche che, da un lato, usurano precocemente ed ulteriormente i sistemi di contenimento stessi, e, dall'altro, operano verso una progressiva degenerazione cartilaginea. Il supporto meccanico fornito dal collagene rappresenta

un'efficace impalcatura naturale di sostegno (*bio-scaffold*).

L'infiltrazione di collagene e dei singoli eccipienti ancillari, perfettamente tollerata dal paziente e priva di effetti collaterali negativi, agisce nel rispetto della fisiologia.

Inoltre i PGs della ECM cementanti le fibre collagene migliorano le proprietà visco-elastiche del liquido sinoviale.

Infine è possibile ascrivere ai *Collagen Medical Device* azione antalgica: gli elementi di sostegno articolare lassi e ipermobili provocano stimolazione dei nocicettori locali, tensioni e sollecitazioni eccessive; stabilizzare queste strutture equivale a ridurre la spina irritativa algica. I *Collagen Medical Device* migliorano la mobilità articolare fisiologica, favorendo la distensione muscolare zonale, alleviando il dolore localizzato o provocato dal movimento articolare o da vizi posturali.

## Overview degli Studi clinici condotti in Europa sui Collagen Medical Device

In uno studio clinico (Rashkov R, Nestorova R, Reshkova V. Efficacy and safety of collagen injection Guna Mds in osteoarthritis treatment of knee. IOF-ECCEO12 – March 21-24, 2012 – Bordeaux, France) sono stati trattati 30 pazienti (12 M, 16 F, età compresa tra 55 e 70 anni) affetti da gonartrosi clinicamente determinata, al II o III stadio radiologico, senza gonfiore. Sono state escluse le infiammazioni dell'articolazione, la gotta e le malattie maligne.

La terapia è stata condotta per mezzo di iniezioni intra-articolari di dispositivi medici iniettabili a base di collagene (MD-Knee e MD-Muscle), nella misura di 2 iniezioni settimanali per 2 settimane e successivamente 1 iniezione settimanale per 6 settimane, per un totale di 8 settimane di trattamento. I pazienti hanno compilato un questionario e i medici hanno espresso un giudizio prima del trattamento (prima visita), all'ottava settimana (termine del trattamento – seconda visita) e al novantesimo giorno (30 giorni dopo il termine del trattamento – terza visita).

Gli obiettivi del lavoro sono stati:

- valutazione del grado di dolore a riposo e durante il movimento nei pazienti affetti da gonartrosi prima e dopo il trattamento con i dispositivi medici iniettabili a base di collagene;
- valutazione delle variazioni dell'indice algo-funzionale di Lequesne prima e dopo il trattamento;
- valutazione dell'efficacia dei *Collagen Medical Device* nella gonartrosi secondo il giudizio dei pazienti e secondo il giudizio dei medici.

Il dolore a riposo e il dolore durante il movimento si sono ridotti in modo statisticamente significativo e la riduzione del dolore a riposo si è mantenuta tale anche 30 giorni dopo il termine della terapia, mentre il dolore durante il movimento è continuato ad attenuarsi anche dopo il termine della terapia (Grafico 1, Grafico 2).

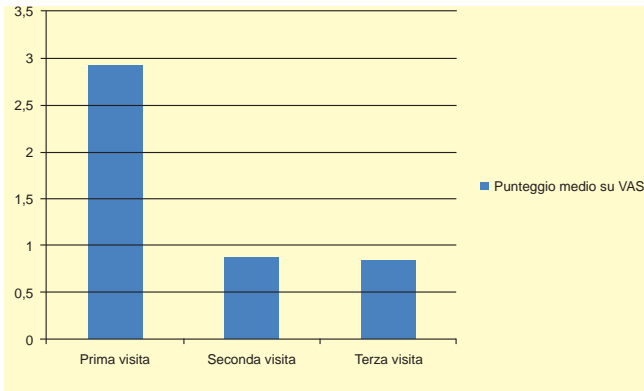


Grafico 1: Valutazione del dolore a riposo da parte dei pazienti su scala VAS (da 0 a 10).

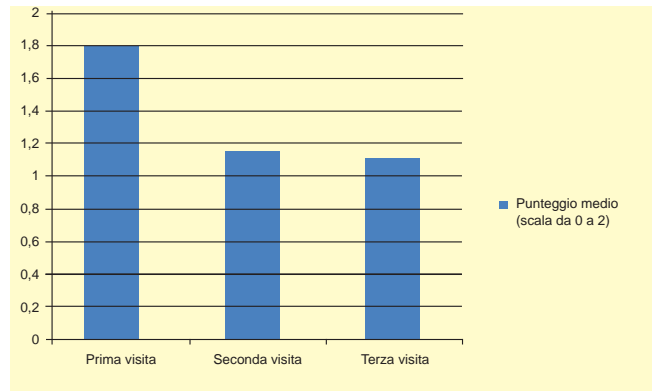


Grafico 3: Valutazione del dolore al ginocchio durante la deambulazione (0 = assente; 1 = crescente dopo una certa distanza; 2 = crescente all'avvio).

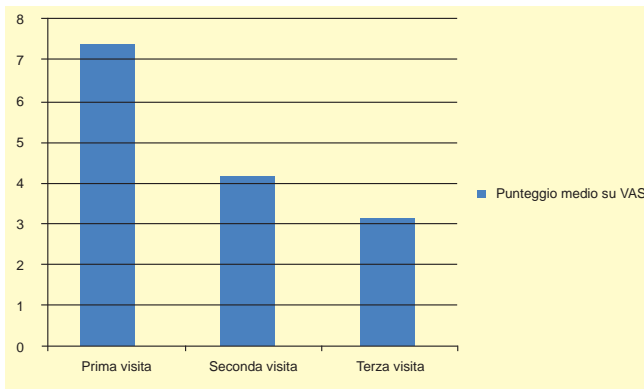


Grafico 2: Valutazione del dolore durante il movimento da parte dei pazienti su scala VAS (da 0 a 10).

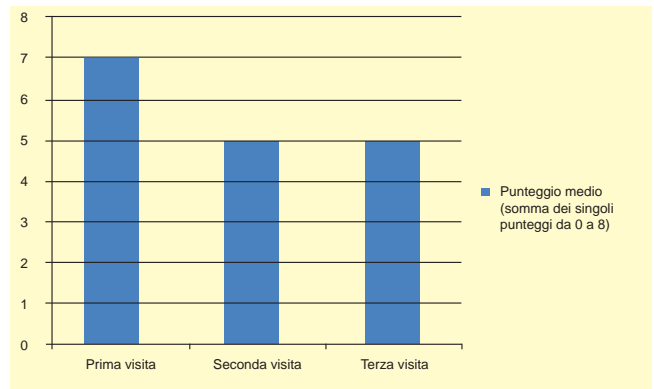


Grafico 4: Valutazione del dolore nel compiere altre attività (salire le scale, scendere le scale, inginocchiarsi e accosciarsi, camminare su terreno accidentato, tutti da 0 a 2 punti).

L'impiego dei *Collagen Medical Device* nel trattamento della gonartrosi ha anche consentito un miglioramento statisticamente significativo dell'Indice Algorfunzionale di Lequesne (Grafico 3, Grafico 4).

La valutazione dell'efficacia della terapia con i *Collagen Medical Device* nel trattamento dell'artrosi del ginocchio alla seconda e alla terza visita da parte dei pazienti e da parte dei medici è sovrapponibile e la percentuale maggiore ha giudicato la terapia molto buona (Grafico 5).

Le conclusioni tratte dagli autori dello studio clinico sono:

- l'applicazione intra-articolare di MD-Knee e MD-Muscle riduce significativamente il dolore a riposo e durante il movimento e migliora l'attività funzionale dei pazienti;
- i *Collagen Medical Device* si dimostrano altamente efficaci in tutti i pazienti;
- non si sono manifestati effetti collaterali.

\*\*\*\*\*

Uno studio clinico (Nestorova R, Rashkov R, Reshkova V,

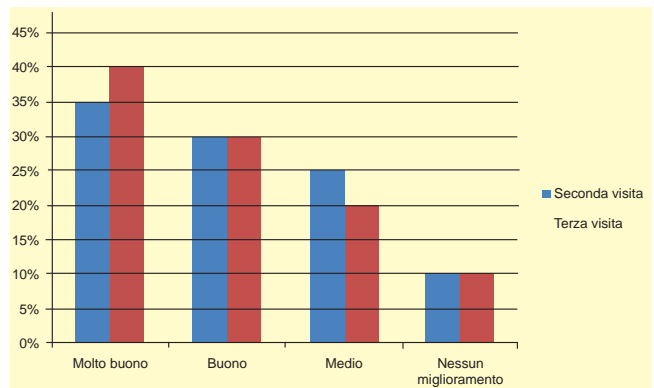


Grafico 5: Giudizio sulla terapia espresso dai pazienti alla seconda (60 giorni dall'inizio della terapia) e alla terza visita (90 giorni dall'inizio della terapia).

Kapandjjeva N. Efficiency of Collagen injections “Guna MDs” in patients with gonarthrosis, assessed clinically and by ultrasound. IOF-ECCEO12 – March 21-24, 2012 – Bordeaux, France) è stato condotto per investigare l'efficacia dei dispositivi medici iniettabili a base di collagene, MD-Knee e



MD-Matrix, nella riduzione del dolore e nel miglioramento della funzionalità nell'osteoartrosi del ginocchio sintomatica, al III e IV stadio radiologico secondo Kellgren. E' stata impiegata l'ecografia per la diagnosi del gonfiore articolare e per il monitoraggio della terapia.

Sono stati trattati 25 pazienti con età compresa tra 62 e 79 anni. I criteri di inclusione e di esclusione sono riportati nella Tabella 1.

Tutti i pazienti sono stati analizzati clinicamente per mezzo di una valutazione radiografica e ecografica dell'articolazione. I pazienti hanno compilato questionari prima del trattamento, a 60 giorni dall'inizio del trattamento e a 90 giorni, esprimendo un giudizio sul dolore a riposo e sul dolore durante il movimento, utilizzando una scala VAS a 10 punti. Inoltre, è stata fatta una stima tramite l'Indice Algofunzionale di Lequesne sulla gonartrosi e i pazienti e i medici hanno espresso un giudizio sull'efficacia del trattamento. Le ginocchia di tutti i pazienti sono state esaminate con ecografia prima dell'inizio della terapia, dopo 30 giorni e al termine della terapia.

E' stata iniettata a livello periarticolare una combinazione di MD-Knee e MD-Matrix secondo il seguente schema: 2 volte alla settimana per le prime due settimane, 1 volta alla settimana per le 6 settimane successive, per un totale di 8 settimane di trattamento.

Il punteggio medio sulla VAS del dolore a riposo si riduce a un terzo al termine del trattamento e si mantiene anche dopo il trattamento (Grafico 6).

Il punteggio medio sulla VAS del dolore durante il movimento si riduce alla metà al termine del trattamento e continua a diminuire 30 giorni dopo il termine del trattamento (Grafico 7).

Si osserva un miglioramento in tutti gli indicatori dell'Indice Algofunzionale di Lequesne. I più significativi sono la rigidità mattutina, che diminuisce a meno della metà al termine

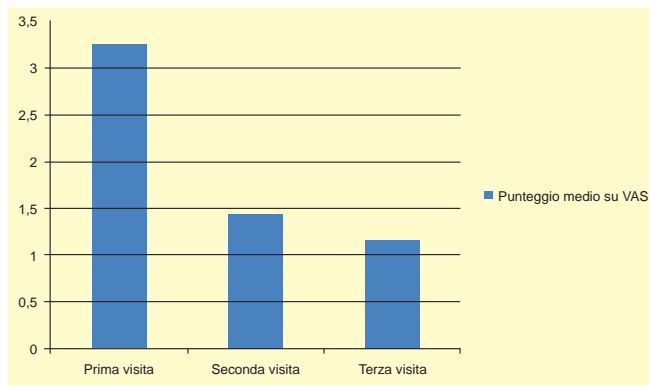


Grafico 6: Valutazione del dolore a riposo da parte dei pazienti su scala VAS (da 0 a 10).

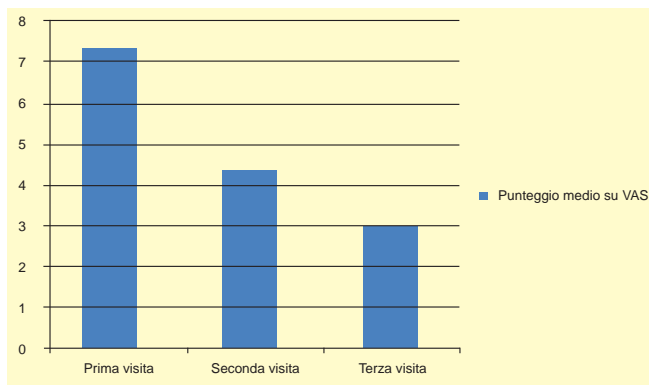


Grafico 7: Valutazione del dolore durante il movimento da parte dei pazienti su scala VAS (da 0 a 10).

della terapia e si mantiene anche 30 giorni dopo il termine (Grafico 8), e il dolore stando in piedi, che si riduce a un terzo alla terza visita (Grafico 9).

Il punteggio medio per il dolore alla deambulazione dimi-

Criteria di inclusione	Criteria di esclusione
<ol style="list-style-type: none"> <li>Gonartrosi al III e IV stadio radiologico secondo Kellgren</li> <li>Gonfiore articolare ecograficamente comprovato</li> <li>VAS del dolore &gt; 25 mm</li> <li>Indice Algofunzionale di Lequesne &gt; 7</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Malattie infiammatorie articolari</li> <li>Malattie autoimmunitarie</li> <li>Gotta</li> <li>Malattie maligne</li> <li>Pregressi traumi o interventi chirurgici al ginocchio</li> <li>Terapie condroprotettive concomitanti</li> <li>Supporto fisioterapico</li> </ol>

Tabella 1: Criteri di inclusione e di esclusione.

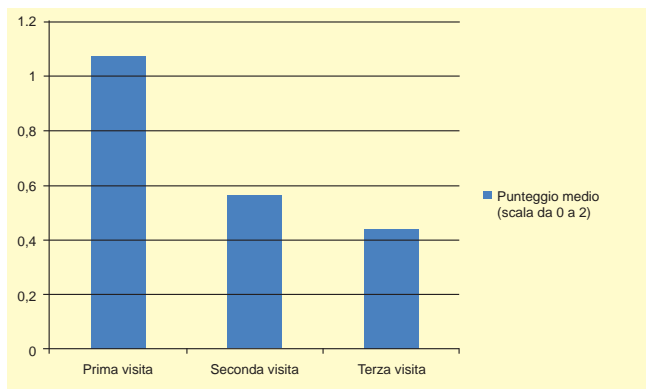


Grafico 8: Valutazione della rigidità mattutina.

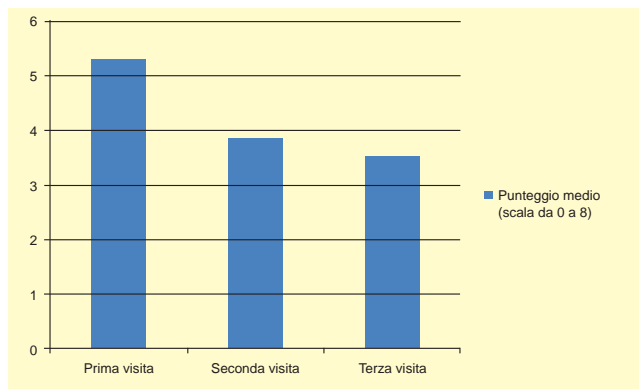


Grafico 11: Valutazione della massima distanza percorribile camminando.

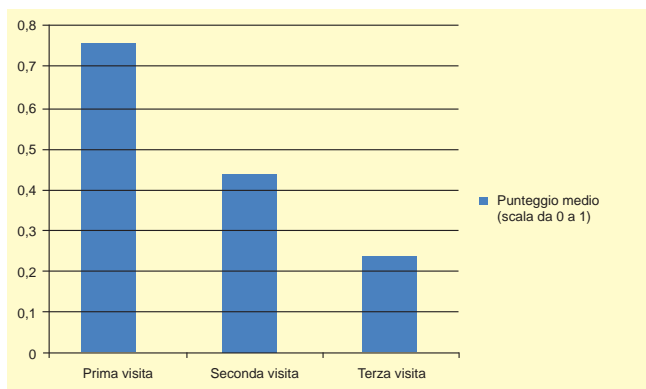


Grafico 9: Valutazione del dolore stando in piedi.

nuisce di 1,5 volte alla terza visita, rispetto al valore medio iniziale (Grafico 10).

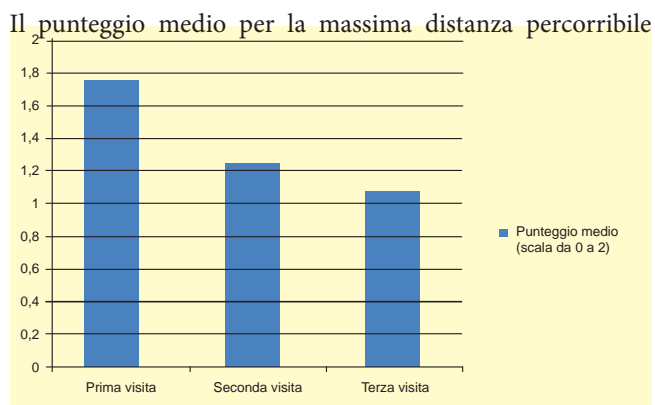


Grafico 10: Valutazione del dolore alla deambulazione.

camminando si riduce di 1,5 volte alla terza visita, rispetto al valore medio iniziale (Grafico 11).

Non si sono riscontrati effetti collaterali a seguito della terapia.

Alcune immagini ecografiche consentono di apprezzare l'an-

damento del gonfiore articolare (Figure 1 e 2).

La valutazione ecografica dell'edema articolare del ginocchio

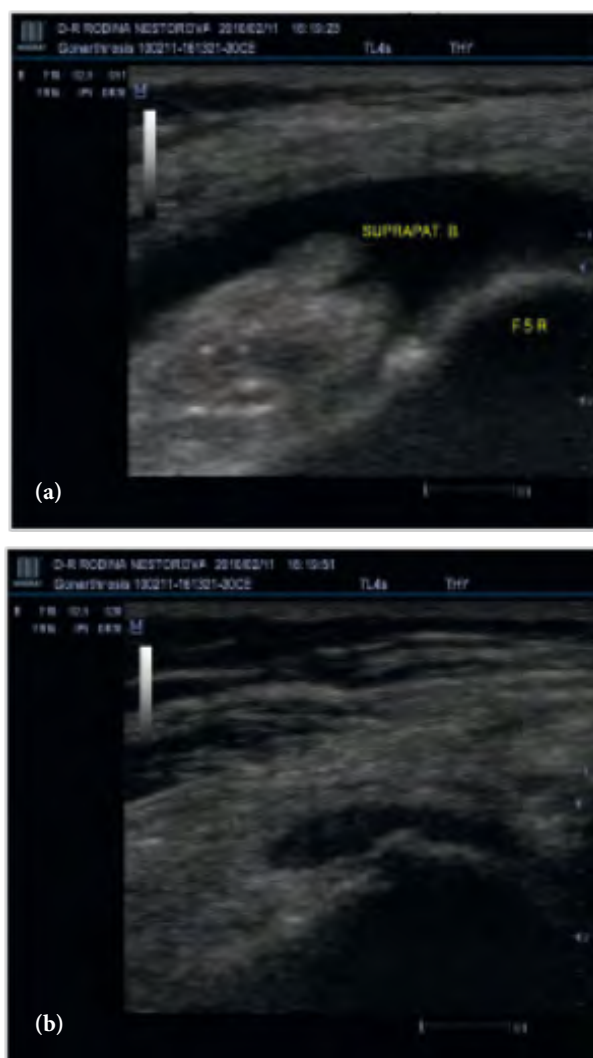


Figura 1: La borsa sovrapatellare appare ampliata ed edematosa prima del trattamento (a), mentre si osserva una marcata riduzione dopo il trattamento (b).



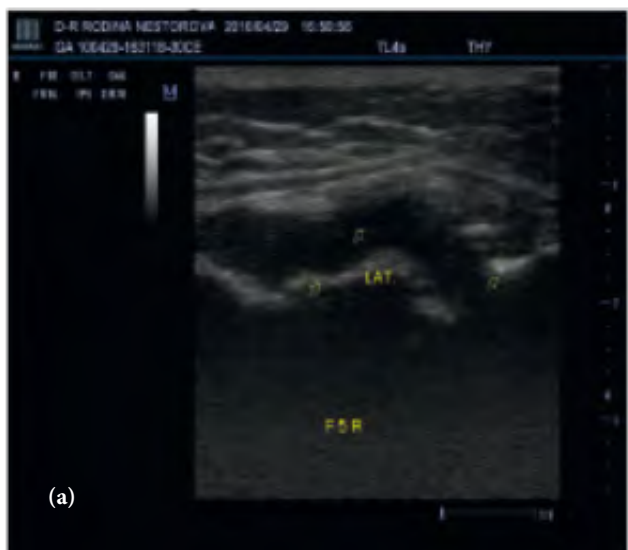


Figura 2: Si nota l'edema nello spazio articolare – accesso laterale – prima del trattamento (a). L'edema è scomparso al termine del trattamento (b).

condotta 30 giorni dopo il trattamento con la combinazione di MD-Knee e MD-Matrix mostra che il 60% dei pazienti risulta privo di edema e il 30% di essi ha avuto una riduzione (Grafico 12).

La valutazione dell'efficacia del trattamento con i *Collagen Medical Device* al 60° e al 90° giorno mostra che il giudizio più ricorrente è “molto buono” (Grafico 13 e Grafico 14).

Le conclusioni tratte dagli autori dello studio clinico sono:

- la somministrazione periarticolare di Md-Knee e MD-Matrix nella gonartrosi al III e IV stadio radiologico migliora lo stato del ginocchio e la qualità di vita dei pazienti. Si osserva:
  - riduzione statisticamente significativa del dolore a riposo e durante il movimento;
  - miglioramento statisticamente significativo di tutti gli indicatori dell'Indice Algorfunzionale di Lequesne;
  - miglioramento dello stato edematoso nel 90% dei casi, comprovato ecograficamente;
- l'effetto continua a sussistere dopo il termine del trattamento;
- i dispositivi medici in oggetto hanno un profilo di sicurezza molto buono;
- il giudizio sull'efficacia è stato “molto buono” o “buono” per il 68% dei pazienti e per il 72% dei medici;
- l'ecografia rimane una tecnica comprovata per la valutazione dell'edema articolare e per il monitoraggio della terapia.

\*\*\*\*\*

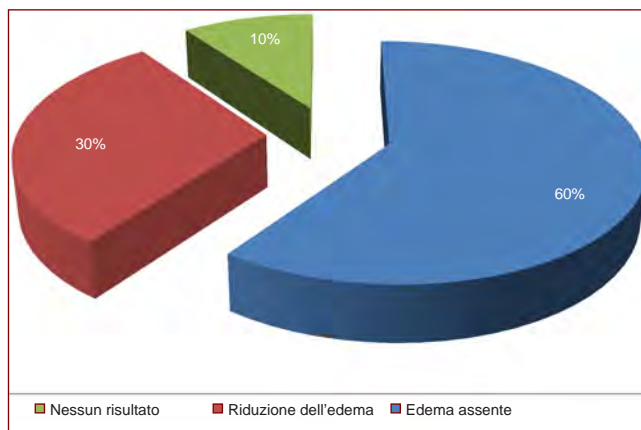


Grafico 12: Effetti della terapia sull'edema articolare stimati per mezzo di controllo ecografico.

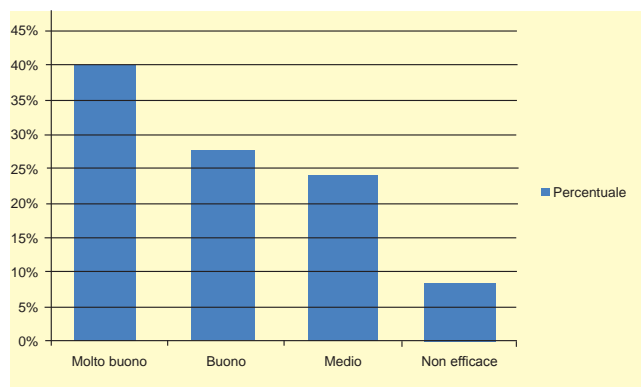


Grafico 13: Giudizio sull'efficacia espresso dai pazienti alla terza visita.

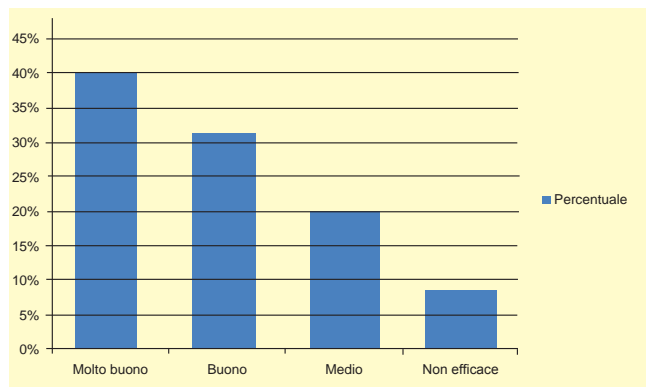


Grafico 14: Giudizio sull'efficacia espresso dai medici alla terza visita.

Uno studio di coorte (Migliore A, Massafra U, Bizzi E, Vacca F, Tormenta S. Intra-articular administrations of MD-Hip in 7 patients with symptomatic osteoarthritis of the hip unresponsive to viscosupplementation. A 6 month cohort study. International Symposium Intra Articular Treatment. 6-8 October 2011 – Rome, Italy) durato sei mesi è stato realizzato per verificare l'efficacia e il profilo di sicurezza di MD-Hip in 7 pazienti affetti da osteoartrosi dell'articolazione dell'anca non responsivi nei confronti della viscosupplementazione con acido ialuronico (6 pazienti) o hylan (1 paziente). Sono stati trattati pazienti adulti sofferenti di osteoartrosi di grado da I a III secondo Kellgren e Lawrence, già trattati precedentemente con almeno 2 iniezioni ecoguidate di acido ialuronico o hylan senza che si riscontrassero benefici.

A 7 pazienti è stata praticata 1 iniezione ecoguidata di MD-Hip (2 fiale per un totale di 4ml). Il periodo di *follow-up* è stato di 6 mesi. La valutazione dell'efficacia è stata condotta per mezzo dell'indice di Lequesne e di una scala VAS per il dolore. Si è anche tenuto conto del consumo di FANS comparando il dato precedente il trattamento con il dato riguardante il periodo di *follow-up* (Tabella 2).

Non si sono manifestate complicanze di tipo infettivo. Un paziente ha riportato un transitorio stato di disagio nell'articolazione trattata, spontaneamente regredito nell'arco di un giorno dall'iniezione.

Le conclusioni tratte dagli autori dello studio clinico sono:

- i dati raccolti suggeriscono che i benefici risultati ottenuti con le iniezioni intra-articolari ecoguidate nell'articolazione dell'anca possono essere notati sin dalla prima iniezione e si mantengono per 6 mesi;
- MD-Hip ha dimostrato di essere efficace e sicuro in pazienti affetti da OA dell'articolazione dell'anca non responsivi nei confronti di precedenti terapie viscosupplementative con acido ialuronico o hylan;
- i dati preliminari introducono nuovi scenari per l'investigazione nel campo della terapia intra-articolare.

\*\*\*\*\*

Uno studio clinico (Posabella G. Utilità di Medical Device nella terapia post traumatica della spalla. Secondo Convegno di Traumatologia Clinica e Forense – 9° Corso di Ortopedia, Traumatologia e Medicina Legale. 25 – 26 Novembre 2011. Salsomaggiore Terme (PR), Italy) è stato condotto con lo scopo di valutare l'efficacia di un trattamento con MD-Shoulder, nella riduzione del dolore a riposo e nel miglioramento della funzionalità della spalla, in pazienti praticanti attività sportiva, che abbiano subito un trauma.

I criteri di inclusione nello studio sono stati:

- dolore post traumatico alla spalla;
- alterata escursione articolare passiva e alterata funzionalità della spalla.

I criteri di esclusione:

- pazienti post intervento chirurgico;
- lesioni ossee e legamentose, accertate tramite RX ed ecografia.

Sono stati studiati 18 pazienti, atleti amatori e dilettanti di varie discipline sportive, che avevano subito un trauma da caduta o da incidente di gioco.

Età media 34 D.S.  $\pm$  8,9 altezza D.S.  $\pm$  5,7 peso 69 D.S.  $\pm$  7,3. Tutti i pazienti hanno riferito dolore a riposo e durante il movimento, nessun paziente aveva effettuato in precedenza un programma riabilitativo.

I pazienti sono stati trattati 2 volte alla settimana con MD-

Parametro	Valore prima del trattamento	Valore medio dopo 3 mesi	Valore medio dopo 6 mesi
VAS dolore OA	6,15	4,23*	4,23*
Indice di Lequesne	7,94	5,9*	5,83*
Consumo di FANS	7,57	4,25*	5,78*

Tabella 2: Risultati (\* miglioramento statisticamente significativo).



Shoulder, somministrato con propulsione di ossigeno puro fino al 98% e a 3,5 atm di pressione, per un periodo di 5 settimane equivalente a 10 somministrazioni complessive. La durata di ogni seduta di trattamento è stata di 30 minuti.

All'inizio e alla fine del periodo di trattamento, ogni paziente ha compilato un questionario sulla funzionalità e sintomatologia della spalla (*Shoulder Rating Questionnaire*).

Il questionario prevedeva sia domande riguardanti le caratteristiche e l'intensità del dolore sia il grado di difficoltà nell'utilizzo della spalla durante attività funzionali e lavorative.

Il punteggio del questionario compilato dai pazienti prima del trattamento andava da un minimo di 12 (situazione peggiore) ad un massimo di 75 (situazione migliore).

Le conclusioni tratte dall'autore sono state:

- tutti i pazienti hanno indicato un aumento nel punteggio del questionario al termine delle 10 sedute di trattamento (Grafico 15);
- l'analisi statistica del campione ha evidenziato una

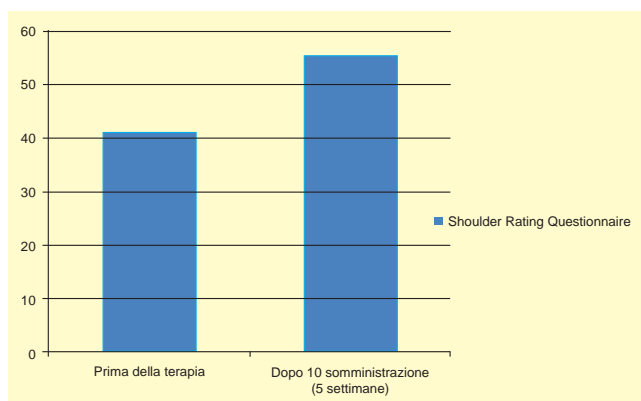


Grafico 15: confronto tra il punteggio medio del Shoulder Rating Questionnaire prima e dopo la somministrazione di MD-Shoulder (media prima della terapia =  $42 \pm 14,2$ ; media dopo la terapia  $55 \pm 11,0$ ).

differenza significativa tra i dati raccolti prima e dopo il trattamento.

- il trattamento si è rivelato utile nel diminuire il dolore dal quale dipendevano le limitazioni funzionali;
- le caratteristiche e l'intensità del dolore descritte dai soggetti inseriti nello studio, ossia prevalentemente a riposo e con accentuazione durante il movimento, sono migliorate.

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

Uno studio clinico (Zocco R, Criscuolo S, Lorenzetti N, Senesi M. Effectiveness of integrated medicine in the control of pain in vertebral disorders: observational study. Poster Presentation 5th European Congress for Integrative Medicine. European Journal of Integrative Medicine 2012; 4S: 140) è

stato condotto con lo scopo di valutare l'efficacia della Medicina Integrata (terapie manipolative secondo Maigne e Agopuntura associate a Collagen Medical Devices) nel controllo del dolore nelle patologie del rachide.

Tra gennaio 2010 e giugno 2011, 60 pazienti (19 maschi e 41 femmine, età compresa tra 19 e 70 anni, età media  $45,08 \pm 13,52$ ) affetti da patologie della colonna (disturbi intervertebrali minori lombari - MIDs - 92%, MID dorsali 68%, MID sacrali 39%; nel 37% dei soggetti erano compresenti MID lombari e dorsali, mentre il coinvolgimento dorsale e sacrale era presente nel 13%) da almeno 6 mesi e resistenti alle terapie fisiche e farmacologiche sono stati arruolati nell'U.O. Riabilitazione e Rieducazione Funzionale e presso l'Ambulatorio di Medicina Integrata per il Dolore dell'ASL 7 di Siena.

La terapia manipolativa prevedeva sessioni di 3 settimane consecutive. L'agopuntura e i trattamenti con Collagen Medical Device sono stati somministrati settimanalmente per 10 settimane. Le valutazioni sono state condotte al 3°, al 6° e al 12° mese dopo il termine dell'ultima seduta di terapia.

Alla prima valutazione il 40% dei soggetti con limitazione funzionale localizzata al periostio degli elementi del rachide dorsale mostravano SVS (cell-syndrom-myalgic-spinal-segmental), presente solo nel 20% dei pazienti a 3 mesi dal termine del trattamento. Dopo 6 e 12 mesi si è osservata un'inversione dell'andamento (60%). Il 57,9% dei soggetti con alterazioni algiche del distretto dorsale presentavano UAT (lumbar-myalgia syndrome cell-periosteum-spinal-segmental) prima del trattamento; tale percentuale si è ridotta al 36,8% dopo 12 mesi. Disordini funzionali della cerniera lombo-sacrale sono stati riscontrati nel 46,2% dei casi alla prima visita, nel 30,8% dopo 3 e 6 mesi e nel 38,5% dopo 12 mesi. Prima del trattamento il 75% dei soggetti presentava dolore severo, mentre la percentuale è scesa al 19,1% dopo 3 mesi e all'11,8% al sesto e al dodicesimo mese. Nei soggetti con esclusivo coinvolgimento delle vertebre dorsali il controllo del dolore è variato dal 40% dei soggetti prima del trattamento al 20% al terzo mese, al 40% al sesto mese e al 20% al dodicesimo mese. Nei pazienti con coinvolgimento lombare la presenza del dolore è stata registrata nell'80,4% dei casi prima del trattamento, al 18,5% tra 3 e 6 mesi e al 10,9% dopo un anno.

Gli autori concludono che il beneficio derivante dalle manipolazioni secondo Maigne appare più evidente a breve termine, mentre i benefici derivanti da agopuntura e Collagen Medical Device appaiono più evidenti a lungo termine.

A latere si vogliono citare 2 lavori clinici di particolare interesse, non inclusi in questa overview poiché i *Collagen Medical Device* utilizzati sono stati impiegati non da soli ma in associazione con farmaci omeopatici iniettabili:

- Posabella G. Terapia della condropatia femoro-



rotulea con MD-Knee+ZEEL® T veicolati con propulsione di O<sub>2</sub> vs nimesulide+condroitinsolfato. La Med. Biol., 2011/3; 3-11

- Mariconti P., Milani L. Terapia infiltrativa *low dose* della tendinopatia degenerativa di caviglia in danzatori professionisti. La Med. Biol., 2012/3; 15-34

## CONCLUSIONI

L'introduzione in terapia dei *Collagen Medical Device* rappresenta un'interessante novità nel panorama del trattamento delle affezioni osteo-artro-mio-fasciali benigne.

I *Collagen Medical Device* offrono un'alta versatilità d'uso: possono essere utilizzati da soli o in associazione con farmaci antinfiammatori di sintesi o omeopatici, o in associazione con trattamenti di viscosupplementazione con acido ialuronico.

Dall'analisi della rassegna di 4 degli studi condotti tra il 2010 ed il 2012 in Europa sui *Collagen Medical Device* emerge:

- altissima tollerabilità e sicurezza d'uso;
- efficacia non inferiore a trattamenti di viscosupplementazione;
- durata degli effetti positivi del trattamento oltre i 6 mesi.

## Ringraziamenti

Si ringrazia il Dr. Enrico Baldini per la consultazione della sua tesi di specializzazione in Medicina Fisica e Riabilitazione presso la facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Firenze, dal titolo: "Terapia iniettiva intrarticolare nella gonartrosi. Confronto tra acido ialuronico e collagene".

## Bibliografia

1. Mannoni A. et Al. - Epidemiological profile of symptomatic osteoarthritis in older adults: a population based study Dicomano, Italy. *Ann Rheum Dis* 2003;62:576-578.
2. Jordan K.M. et Al. - Consigli EULAR 2003: Una proposta basata sull'evidenza per la cura dell'osteoartrite del ginocchio: risultati del Gruppo di lavoro dello Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145-55.
3. Di Domenico F. et Al. - Physical and riabilitative approaches in osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2004; 62-69.
4. Zhang W. Et Al. - OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and Cartilage* 2008;16:137-162.
5. Jamtvedt G. et Al. - Physical therapy interventions for patients with osteoarthritis of the knee: an overview of systematic reviews. *Physical Therapy* 2008;88:123-136.
6. Brandt K.D. et Al. - Intra-articular injection of hyaluronans as treatment for knee osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2000;43(6):1192-1203.
7. Frizziero L. et Al. - Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee: Clinical and morphological study. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1998;16:441-449.
8. Bellamy N. et Al. - Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee (review). *The Cochrane Library* 2008, Issue 1.
9. 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.



**R. Zocco, S. Criscuolo,  
N. Lorenzetti, M. Senesi**

# EFFECTIVENESS OF INTEGRATED MEDICINE IN THE CONTROL OF PAIN IN VERTEBRAL DISORDERS: OSSERVATIONAL STUDY

## AIM

To evaluate the effectiveness of integrated medicine [manipulative therapies according to R. Maigne and acupuncture associated to Medical Device (MD-Lumbar)], in the control of pain in vertebral disorders.

## MATERIALS AND METHODS

From January 2010 to June 2011, **60 patients** with vertebral disorders lasting at least for six months and resistant to pharmacological and physical therapies, were enrolled at the UO Riabilitazione e Rieducazione Funzionale (Hospital Department for Rehabilitation and Functional Rehabilitation) and at the Ambulatorio di Medicina Integrata per il Dolore (Consulting room of Integrated Medicine) of the ASL 7 of Siena, Italy. Manipulative therapies comprised of three consecutive weekly sessions. Acupuncture and MD-Lumbar treatments were done weekly for ten weeks. Therapy effects were evaluated three, six and twelve months after the end of the last session.

## RESULTS

**19 males** and **41 females**, aged between 19 and 70 years (mean age  $45.08 \pm 13.52$  SD) were included in the study. Lumbar minor intervertebral disorders (MID) were observed in 92% of cases; dorsal in 68%; sacral in 39. Lumbar and dorsal MID were present in 37% of subjects, while both the lumbar-sacral involved 13% of patients. At first evaluation,

40% of patients with functional impairment at the dorsal periosteum location showed cell-syndrome-myalgic-spinal-segmental (SVS), reduced to 20% at three months from the end of treatments.

Six and twelve months after, we observed a reverse trend (60%).

57.9% of patients with dispatch of the district had lumbar-myalgia syndrome cell-periosteum-spinal-segmental (UAT) before treatments (36.8% at 12 months).

Functional disorders of the hinge lumbo-sacral segmental clinical manifestations were found in 46.2% of cases at the first visit (30.8% at three months, 30.8% at six months, 38.5% at one).

## CONCLUSION

The benefits arising from the manipulative treatment according to Maigne are more evident in the short term, while those concerning acupuncture and Collagen MD were more evident in the long term. ■

*Abstract presented at the  
5<sup>th</sup> European Congress for Integrative Medicine - ECIM 2012  
21<sup>st</sup> - 22<sup>nd</sup> September 2012, Florence - Italy*

### First author

**Dr. R. Zocco, MD**

– Department of Anesthesiology, Resuscitation and Pain Therapy  
PO Val di Chiana Senese – USL 7 Siena  
I – Siena

## ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ / ORIGINAL PAPERS

## ОЦЕНКА НА ЕФЕКТА И ПОНОСИМОСТТА НА КОМБИНИРАНО ЛЕЧЕНИЕ С АМПУЛИ КОЛАГЕН GUNA MD - LUMBAR И GUNA MD - ISCHIAL ПРИ БОЛНИ С ЛУМБАЛНА ДИСКОВА ХЕРНИЯ

## РЕЗЮМЕ

**ОЦЕНКА НА ЕФЕКТА И ПОНОСИМОСТТА НА КОМБИНИРАНО ЛЕЧЕНИЕ С АМПУЛИ КОЛАГЕН GUNA MD - LUMBAR И GUNA MD - ISCHIAL ПРИ БОЛНИ С ЛУМБАЛНА ДИСКОВА ХЕРНИЯ**

Райчев И.

УМБАЛНП "Св. Наум", София

Колагенът е най-широко разпространения протеин в човешкия организъм. Колагеновата решетка (матрикс) се съдържа в междупрешленните дискове, лигаментите, мускулите и сухожилията, осигуряващи подвижността и стабилността на гръбначния стълб. Нарушенията в структурата на екстрацелуларния матрикс улесняват дисковото херниране в лумбалната област, което е честа причина за поява на болка в кръста. Терапията с ампули колаген е нов физиологичен подход за нейното лечение.

При 25 болни с дискови хернии в лумбалната област са прилагани интрамускулно паравертебрално два вида ампули, съдържащи колаген - GUNA MD - Lumbar и GUNA MD - Ischial. Лечението е провеждано в амбулаторни условия по схема, която включва общо 10 процедури. При 64% от пациентите болката е хронична, с давност над 6 месеца. Интензитетът ѝ по VAS в началото на лечението е средно 6,6 т., а в края - 1,6 т. ( $p < 0,001$ ), като при 12 пациенти (52%) липсва болка.

79% от пациентите оценяват ефекта от лечението като «много добър» и «добър».

Не са наблюдавани странични ефекти и нежелани лекарствени реакции.

**Ключови думи:** дискова херния, колаген, GUNA

## ABSTRACT

**EFFICACY AND SAFETY OF COMBINED TREATMENT WITH COLLAGEN INJECTIONS GUNA MD - LUMBAR AND GUNA - MD ISCHIAL IN PATIENTS WITH LUMBAR DISC HERNIATION**

Raychev I.

University hospital "Saint Naum", Sofia

Collagen is the most abundant protein in the human body. The collagen reticulum (matrix) is widely spread in the intervertebral discs, ligaments, muscles and tendons. These structures are responsible for the mobility and stability of the spinal column. Structural impairments of the extracellular matrix facilitate lumbar disc herniation and collagen injections are a new physiological therapeutical approach.

GUNA MD Lumbar and GUNA MD Ischial are used as paravertebral intramuscular injections in 25 patients with lumbar disc herniations. The treatment is performed as outpatient by special protocol including 10 procedures.

64% of patients have chronic low back pain (more than 6 months of duration). According to VAS intensity of low back pain is 6.6 scores in the treatment's beginning and 1.6 scores ( $p < 0,001$ ) in the end of observation (52% have 0 points).

79% of patients estimate efficacy as «very good» or «good» and no side effects are observed.

**Key words:** collagen, disc herniation, GUNA

Болката в лумбална област е сред най-често срещаните оплаквания в ежедневната неврологична практика. Обичайно тя е проява на структурни и дегенеративни промени на тъканите около и между прешлените - междупрешленни дискове, между-прешленни стави, връзките около гръбначния стълб, мускулите и техните сухожилия. Лумбалната дискова херния е причина за остро настъпили болки в кръста при около 8% -10% от пациентите с лумбалгия. Този процент обаче нараства до 40% за хроничната болка в тази анатомична област (1). Междупрешленните дискове са хрущялни структури, които придават гъвкавост на гръбначния стълб и поемат натоварванията на гръбнака при ходене, скачане, навеждане, вдигане на различни по тежест предмети. Носещата мрежа (матрикс) в тези хрущялни структури е изградена от колаген. Колагеновата решетка е в основата и на връзките (лигаментите), мускулите и сухожилията, обграждащи и даващи стабилност на гръбначния стълб. В обвивките на нерва също има колагенова мрежа, както и в меките тъкани около структурите на гръбнака (междуклетъчното пространство, съединителната тъкан). С възрастта или под влияние на други фактори колагеновата решетка отслабва, дефрагментира се, което води до намаляване здравината на структурите, които изгражда (2). Това скъсява времето до появата на първите болки в кръста и първите симптоми на радикулопатия от дисково херниране. Болката и ограничението на движението в кръста са основните симптоми при дискова херния. Ензимът фосфолипаза А2 освобождава арахидонова киселина от клетъчните мембрани, а тя е основния медиатор на неврогенното възпаление и отока на нервните коренчета. Болката се дължи на цитокините в съдържанието на интервертебралния диск (1, 5).

Лечението на острата болка в кръста (ноцицептивна или невропатна) обичайно включва миорелаксанти, НСПВС, аналгетици, вкл. опиатни такива, кортикостероиди, физиотерапия. Хронифицираната лумбалгия най-често е със смесена патогенеза (ноцицептивна и невропатна) и за нейното терапевтично повлияване е необходимо към комплексното лечение да се добавят антиконвулсанти (Gabapentine, Pregabalin) и антидепресанти (трициклични и SNRI).

Терапията с ампули, съдържащи колаген и допълнителни съставки от природен произход, е един нов физиологичен подход при повишаването на качеството на живот на тези пациенти (4). За разлика от всички гореспоменати стандартни лечебни въздействия, инжекционният колаген укрепва и усилва хрущялните структури, изграждащи междупрешленния диск, както и всички околупрешленни структури - връзки, сухожилия, междуклетъчно пространство на съединителната тъкан. Укрепва се и обвивката на нерва, което спомага за възстановяването му при компресия (3).

Ампулите колаген се прилагат инжекционно: локално подкожно, локално мускулно, вътреставно и околоставно. Благодарение на допълнителните съставки в тях, колагенът достига до желаната прицелна локализация. Освен това ампулите колаген могат да се използват и с физиотерапевтичен апарат - Гунафореза, който посредством резонансна магнитофореза, дава възможност за голяма дълбочина на проникване в тъкани и стави, и висок процент на абсорбция на препарата (4).

**Целта** на настоящото открито пост-маркетингово проучване е да се оценят ефикасността и поносимостта от локалното паравертебрално интрамускулно приложение на ампули колаген (GUNA MD - Lumbar и GUNA MD - Ischial) при болни с лумбална дискова херния.

### Контингент и методи

В проучването бях включени 25 болни - 9 жени и 16 мъже на възраст от 27 г. до 83 г. (средна възраст 51.36 г.) с дискови хернии в лумбалния отдел на гръбначния стълб, установени посредством невроизобразяващи методи - компютърна томография или магнитно-резонансна томография. При 6 от тях дисковата херния е на ниво L4-L5, при 5 - на ниво L5-S1, а при 14 са установени дискови хернии на две и повече нива (от L2-3 до L5-S1). Давността на заболяването е както следва: до 1 месец - при 4 болни (16%); до 6 месеца - при 5 болни (20%) и над 6 месеца - при 16 болни (64%), като при някои от тях хронично рецидивиращата болка е от 10 и повече години. Участието в проучването се осъществяваше по определен, създаден за целта протокол, след подписване на информирано съгласие. Оценявани бяха давността на заболяването, наличието на предхождаща медикаментозна и/или физиотерапия (преустановени най-малко 72 часа преди началото на лечението с ампули колаген), интензитета на болката по визуалната аналогова скала (VAS) от 0 до 10 точки, наличието на разтежни феномени, вертебрален синдром, разстояние «пръсти-пog».

Ампулите колаген се прилагаха като монотерапия, локално паравертебрално в лумбалната област, в точката на максимална изразеност на палпаторната болезненост, предизвикана от дозирания натиск. Схемата на приложение включваше общо 10 еднократни приложения, първоначално в три поредни дни, последвани от две инжектирания седмично за две седмици и по една процедура седмично в следващите три седмици. При всичките включени в проучването пациенти тази терапия е предхождана от различно по продължителност лечение с НСПВС, съчетано с миорелаксант и/или физиотерапевтични процедури, което е било без съществено повлияване на основните им оплаквания.

Оценката на субективните болкови прояви и на промените в неврологичния статус се осъществяваше трикратно - преди първата апликация, на седмата и на десетата процедура. В края на лечебния курс се извършваше комплексна оценка на ефективността от проведеното лечение по 5-степенна скала: много добра, добра, задоволителна, слаба и липсваща. Поносимостта към ампулите колаген се оценяваше като: много добра, добра, задоволителна и наличие на странични нежелани реакции.

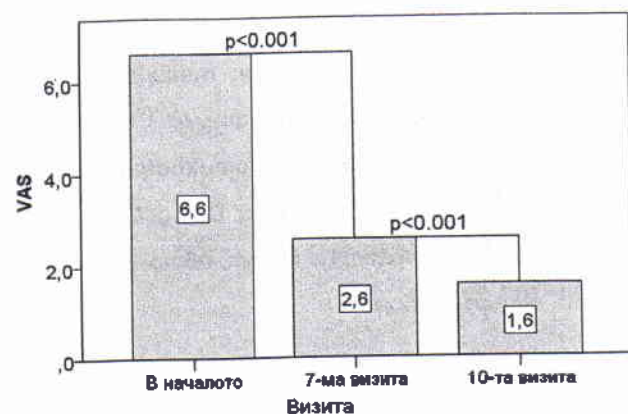
### Резултати

Две от участничките не завършиха проучването. Отказът им беше съответно на 5-та и на 8-ма апликация, поради липса на лечебен ефект. При останалите 23 терапевтичната схема беше осъществена изцяло, по протокол.

Основните субективни оплаквания на пациентите бяха от болка в лумбалната област с или без ирадиация към долните крайници. Част от болните съобщаваха за наличие на «скованост» и ограничение на движенията в кръста, изтръпване и парестезии в някои от двата крака.

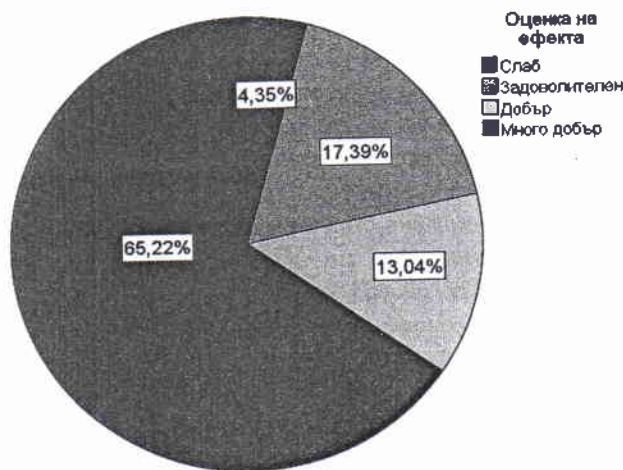
Исходните стойности на лумбалгията, оценявана по VAS варираха от 6 т. до 10 т. (средна стойности 6,6 т.). На 7-ма визита стойностите намаляват на 2,6 т. ( $p < 0,001$ ), а на 10-та - на 1,6 т. ( $p < 0,001$ ), като при 12 пациенти (52%) VAS е = на 0 т. в края на проследяването. (фиг.1). Не се установи наличие на зависимост между първоначалния интензитет на болката (спонтанна и провокирана) и крайната ѝ оценка на десетата визита. Подобряването на болковия синдром обичайно настъпваше между третата и петата апликация на GUNA MD - LUMBAR И GUNA MD - ISCHIAL. Успоредно с намаляването на интензитета на болката се отчиташе и регрес в разтежните феномени (на Ласег, на Нери и на Боне), намаляване на изразеността на вертебралния синдром и скъсяване на разстоянието «пръсти - пog» (от 50 - 60 см на 0 - 10 см).





Фигура 1. Динамика на болката, оценявана по VAS

Резултатите от крайната оценка на ефекта от проведеното лечение, осъществена на десетата терапевтична процедура, са представени на фигура 2. При 66% (15 болни), завършили пълния лечебен курс, се отчете наличие на много добър ефект, както по отношение на субективните оплаквания, така и в обективната неврологична симптоматика. Трима пациенти (13%) оцениха ефекта като "добър"; четирима (17%) "като - задоволителен" и само 1 (4%) "като - слаб".



Фигура 2. Крайна оценка от ефекта на лечението

Поносимостта към ампулите колаген при всички 23 пациенти беше много добра, при пълна липса на странични явления и нежелани лекарствени реакции (както локални, така и общи).

### Обсъждане

Колагенът е най-широко разпространеният протеин в човешкия организъм. 25% до 30% от цялата ни протеинова маса се състои от колаген (4). Той се съдържа в мускулите, сухожилията, костите, ставните капсули, серозните мембрани, кожата и в извънклетъчното пространство, изграждайки екстрацелуларния матрикс. Нарушената структура на екстрацелуларния колагенов матрикс и недостатъчното му обновяване води до забавено функциониране на транспортните системи (3). Екстрацелуларният матрикс не е статично пространство между капиларите и клетките, а морфо-функционална система, определяща непрекъснатото взаимодействие между съдов ендотел-матрикс-мембранни рецептори. В матрикса се осъществява връзката между невропептиди, цитокини и хормони (невро-имунно-ендокринна хомеостаза). Неправилното елиминиране на отпадъчните продукти е свързано с натрупване на токсични вещества, нарушено насищане на тъканите с кислород, забавено усвояване на хранителни вещества и намалено хидратиране. Дегенерацията на диска и разкъсването на anulus fibrosus при дискова херния води до натрупване на значително количество на интрадискални деградирни ензими и химически гразнителни (1, 5). В биохимичен аспект дегенерацията на диска е свързана с прогресивна загуба на гликопротеини и протеоглигани в междуклетъчното пространство. Настъпват промени в глюкозаминогликаните, увеличава се кератинсулфатът и се натрупва еластин (1, 2). Нарушаването на колагеновия матрикс е свързано и с намалена възможност за задържане на водни молекули. Водното съдържание на nucleus pulposus намалява с около 30% (2). Дехидратираният диск изтънява и в него се развиват фиброзни промени. Подобни дегенеративни промени настъпват и в anulus fibrosus. Колагените

блякна набъбват и разстоянието между тях нараства. В ламеларната структура се образуват фисури и еластичността му навалява (1,5).

Терапията с ампули колаген е един нов физиологичен подход при лечението на различни възпалителни и дегенеративни заболявания на ставно-мускулно-скелетния апарат. Локалното им приложение има укрепващ колагеновите структури ефект. Малките дози колаген действат сигнално, променяйки физиологичните условия в екстрацелуларния матрикс. В резултат на това настъпва протеазна активация и стимулиране на клетъчните функции. Инхибират се процесите на апоптоза, усилва се метаболизма, като локалните възпалителни компоненти намаляват и се укрепват колагеновите тъканни структури (3, 4). Укрепва се и обвивката на нерва, което спомага за възстановяването му при компресия. Усилването на структурите води до намаляване или премахване на болката, последвано от възстановяване на движенията в конкретния гръбначен сегмент. Стимулирането на дренажа на междуклетъчното пространство от страна на колагена, неговото положително действие върху тонуса на капилярната стена и възстановителните клетъчни процеси, правят ампулите колаген решаващ фактор при намаляване на възпалителните компоненти в меките тъкани около гръбначния стълб.

Осъществено от нас лечение на дискогенно обусловени болки в лумбалната област с два вида ампули колаген - GUNA MD - LUMBAR И GUNA MD - ISCHIAL е технически лесно изпълнимо, ефективно и безопасно. Този вид терапия може да намери широко приложение в ежедневната неврологична практика, особено при пациенти с хронифицирана лумбалгия. Отличната поносимост и липсата на нежелани странични реакции позволяват използването на тези ампули при пациенти със съпътстващи сома-

тични заболявания (язвена болест, лошо контролирана артериална хипертония, тежък захарен диабет, бъбречна недостатъчност и др.), при които прилагането на НСПВС и кортикостероиди е ограничено или противопоказано. В подобни случаи ампулите колаген могат да бъдат обсъждани като лечение на първи избор.

#### Литература/References:

1. Миланов, И. Болки в гърба. Медицина и физкултура, София, 2010.
2. Hassler, O. The human intervertebral disc: A micro-angiographical study on its vascular supply at various ages. Acta Orthop. Scand., 1970, 40, 765.
3. Klimesova, E. Therapy for pain involving the use of FRM. Medimas, 2010, 5, 28.
4. Milani, L. A new and refined injectable treatment for musculoskeletal disorders. Physiological Regulating Medicine, 2010, 1.
5. Ossovskaya, V.S., Bunnett, N.W. Protease-activated receptors, contribution to physiology and disease. Physiol. Rev., 2004, 84, 2, 579-621.

#### Адрес за кореспонденция:

Доц. И. Райчев, дм  
УМБАЛНП "Свети Наум",  
ул. "Любен Русев 1",  
София 1113, България  
Email: alz\_010@abv.bg

#### Address for correspondence:

Ass. Prof. I. Raychev, PhD  
University Hospital "St. Naum",  
1 L. Russev str.,  
Sofia 1113, Bulgaria  
Email: alz\_010@abv.bg



MOVEMENT DISORDERS – Bulgaria – 10/2/2013

ORIGINAL PAPERS

## EFFICACY AND SAFETY OF COMBINED TREATMENT WITH GUNA MD – LUMBAR AND GUNA – MD ISCHIAL COLLAGEN INJECTIONS IN PATIENTS WITH LUMBAR DISC HERNATION

Raychev I.

University Hospital “Saint Naum”, Sofia

### ABSTRACT

Collagen is the most abundant protein in the human body. The collagen reticulum (matrix) is widely spread in the intervertebral discs, ligaments, muscles and tendons, these structures are responsible for the mobility and stability of the spinal column. Structural impairments of the extracellular matrix facilitate lumbar disc herniation and collagen injections are a new physiological therapeutic approach.

GUNA MD Lumbar and GUNA MD Ischial are used as paravertebral intramuscular injections in 25 patients with lumbar disc herniation. The treatment is performed as outpatient by special protocol including 10 procedures.

64% of patients have chronic low back pain (more than 6 months duration). According to VAS, intensity of low back pain is 6.6 scores in the treatment's beginning and 1.6 scores ( $p < 0.001$ ) at the end of observation (52% have 0 points).

79% of patients estimate efficacy as very good or good and no side effects are observed.

**KEY WORDS:** collagen, disc herniation, GUNA.

Low back pain is one of the most frequent complaints in routine neurological practice. It is usually a symptom of structural and degenerative alterations of the tissues surrounding and between the vertebrae and intervertebral discs, intervertebral joints, the ligaments around the vertebral column and the muscles and their tendons. Lumbar disc herniation is the cause of acute pain at waist level in around 8% to 10% of patients with lumbalgia. This percentage, however, increases to up to 40% for chronic pain in the same area (1). The intervertebral discs are cartilaginous structures that guarantee the flexibility of the vertebral column and take the pressure off the spine when walking, jumping, bending over and lifting objects of varying weights. The loadbearing component (matrix) of these cartilaginous structures is made up of collagen. The collagen reticulum forms the basis of the ligaments, muscles and tendons, whilst sheathing and delivering stability to the vertebral column. A collagen network is also found in nerve sheaths and in the soft tissues surrounding the spinal structures (intercellular space, connective tissue). Ageing and other factors cause the collagen network to become loose and break up, consequently weakening the structures it constitutes (2). This decreases the time to the onset of the first pain symptoms at waist level and of the first radiculopathy symptoms secondary to disc herniation. Pain and limited waist movement are the main symptoms of disc herniation. The phospholipase A2 enzyme releases arachidonic



acid from the cell membranes and is the main mediator of neurogenic inflammation and nerve root oedema. The pain is caused by the cytokines in the intervertebral discs (1,5).

Treatment of the acute waist pain (nociceptive or neuropathic) usually includes muscle relaxants, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), analgesics, including opiate analgesics, corticosteroids and physiotherapy. Chronic lumbalgia often has a mixed pathogenesis (nociceptive and neuropathic) and treatment therefore requires the addition of anticonvulsants to the background treatment (Gabapentin, Pregabalin) and antidepressant therapy (tricyclic and SNRI).

Therapy with ampoules containing collagen and excipients of natural origin is a new physiological approach intended to improve the quality of life of these patients (4). Unlike all the standard treatment options mentioned above, collagen for injection strengthens and reinforces the cartilaginous structures and, in turn, the intervertebral discs, as well as all structures surrounding the vertebrae – ligaments, tendons and the intercellular space of the connective tissue. Nerve sheaths are also strengthened, which facilitates recovery under compression (3).

The collagen ampoules are administered by injection, in the form of a local subcutaneous or intramuscular or intra-articular or peri-articular injection. The product's excipients carry the collagen to the desired target location. Moreover, the collagen ampoules can also be used in combination with physiotherapy equipment, such as Gunaphoresis, which utilises magnetophoresis and ferromagnetic resonance to permit deeper penetration into the tissues and joints and a high product-absorption rate (4).

**The aim** of this open-label post-marketing study was to establish the efficacy and tolerability of the local paravertebral or intramuscular administration of collagen ampoules (GUNA MD – Lumbar and GUNA MD – Ischial) in patients with lumbar disc herniation.

### **Methods and materials**

25 patients were included in the study – 9 women and 16 men, aged 27 to 83 years (mean age 51.36 years) with disc herniations in the lumbar spine, as established through medical neuroimaging methods (computed tomography or MRI). In 6 cases, the disc herniation was at L4-L5, in 5 cases it was at L5-S1 and in 14 cases disc herniation was observed in two or more points (from L2-3 to L5-S1). The duration of the treatment was as follows: up to 1 month in 4 patients (16%); up to 6 months in 5 patients (20%) and over 6 months in 16 patients (64%). Some patients had had chronic relapsing pain for more than 10 years. The study was conducted according to a dedicated protocol, once subjects had signed an informed consent form. Duration of the disease, administration of previous medicinal and/or physical therapy (discontinued at least 72 hours before the treatment with collagen ampoules), pain intensity (using a ten-point visual analogue scale [VAS]), presence of growth phenomena, vertebral syndrome, and finger to floor distance were recorded.

The collagen ampoules were administered as monotherapy, locally, paravertebrally in the lumbar region at the point of maximum pain on palpation, under measured pressure. The administration regimen included a total of 10 single applications, initially on three consequent days, followed by twice-weekly injections for two weeks and one weekly administration for the subsequent three weeks. In all study subjects, therapy was preceded by NSAID treatment of varying duration, combined with a muscle relaxant and/or physiotherapy intervention, without a significant impact on the subjects' main complaints.



Subjective pain symptoms and change in neurological status were assessed at three timepoints: before the first administration and at the seventh and tenth administrations. At the end of the course of treatment, overall efficacy was assessed using a ranking scale with 5 possible outcomes: very good, good, satisfactory, poor and lack of efficacy. The tolerability of the collagen ampoules was evaluated as: very good, good, satisfactory or presence of adverse drug reactions.

### **Results:**

Two participants did not complete the study and dropped out of the study at the 5th and 8th administrations due to lack of efficacy. The full treatment regimen was administered as per the protocol in the remaining 23 patients.

The patients' main subjective complaints were low back pain with or without radiation to the lower limbs. Some of the patients reported "stiffness" and limited movements at the waist or tingling and paraesthesia in either of the lower limbs.

The baseline lumbalgia values, assessed using the VAS, varied from 6 points to 10 points (mean value of 6.6 points). At the 7th visit, the values had dropped to 2.6 points ( $p < 0.001$ ), and at the 10<sup>th</sup> visit they had dropped to 1.6 points ( $p < 0.001$ ). For 12 patients (52%), the VAS score was 0 at the end of the study. (**fig. 1**). There was no relationship between initial pain intensity (both spontaneous and induced) and its final assessment at the tenth visit. The improvement in pain syndromes most frequently occurred between the third and the fifth administration of GUNA MD – LUMBAR and GUNA MD – ISCHIAL. In addition to the decrease in pain intensity, regressions in growth phenomena (as assessed using Lasegue, Neri and Bonnet tests), decreases vertebral syndrome and decreases in the finger to floor distance (from 50 – 60 cm to 0 – 10 cm) were also observed.

### ***Figure 1. Changes in pain assessed by VAS***

The results of the final assessment of treatment efficacy, carried out at the tenth visit are presented in **Figure 2**. In 66% (15) of patients completing the full course of treatment, a very good effect was reported, in terms of both subjective complaints and objective neurological symptoms. Three patients (13%) judged treatment efficacy to be "good"; four (17%) judged it to be "satisfactory" and only 1 patient (4%) judged it to be "poor".

### ***Figure 2. Final assessment of treatment efficacy***

The tolerability of the collagen ampoules in all 23 patients was very good, with a complete absence of side effects and adverse drug reactions (both local and systemic).

### **Discussion**

Collagen is the most abundant protein in the human body, making up 25% to 30% of our entire protein mass (4). It is contained in muscles, ligaments, bones, joint capsules, serous membranes, skin and the extracellular space, where it is present in the extracellular matrix. The impaired structure of the extracellular collagen matrix and its insufficient recovery leads to slowed functioning of the transport systems (3). The extracellular matrix (ECM) is not a static space between the capillaries and the cells, rather a morphological and functional system, defining a continuous interaction between the vascular endothelium, matrix and



membrane receptors. The connection between neuropeptides, cytokines and hormones (neuro-immuno-endocrine homeostasis) takes place in the ECM. Inappropriate waste product elimination is associated with a build-up of toxic substances, impaired oxygen saturation of the tissues, decreased intake of nutritional substances and decreased hydration. Disc degeneration and annulus fibrosus tears in disc herniation lead to the accumulation of a significant amount of degradative enzymes and chemical irritants between the disks (1, 5). From a biochemical standpoint, disc degeneration is related to a progressive loss of glycoproteins and proteoglycans in the intercellular space. Changes occur in the glycosaminoglycans and there is an increase in keratin sulfate and a build-up of elastin (1, 2). Collagen matrix impairment is associated with a decrease in the capacity to withhold water molecules and the water content of the nucleus pulposus consequently decreases by approximately 30% (2). The dehydrated disc thins and fibrotic alterations develop within. Similar degenerative alterations also occur in the annulus fibrosus. The collagen fibres swell and the distance between them increases. Fissures form in the lamellar structure and elasticity decreases (1, 5).

Treatment with collagen ampoules is a new physiological approach to the treatment of different types of inflammatory and degenerative musculoskeletal disease and their local administration has a strengthening effect on the collagen structures. The small doses act singularly, altering the physiological conditions within the extracellular matrix. This causes protease activation and the stimulation of cell functions. Apoptotic processes are inhibited, and metabolism is boosted, whilst local inflammation decreases and the collagen tissue structures strengthen (3, 4). Nerve sheaths are also strengthened, thereby facilitating their recovery upon compression. The strengthening of the aforesaid structures leads to a decrease in or resolution of pain symptoms, followed by an improvement in the movement of the corresponding vertebral segment. The stimulation of intercellular space drainage exerted by the collagen and its positive effect on the tone of the capillary wall and cell repair process make the collagen ampoules a decisive factor in reducing inflammation in the soft tissues surrounding the vertebral column.

The treatment of discogenic pain in the lumbar region conducted with two types of collagen ampoules – GUNA MD – LUMBAR and GUNA MD – ISCHIAL is technically easy, efficacious and safe. This type of therapy can find broad application in routine neurological practice, particularly in patients with chronic low back pain. The excellent tolerability and lack of adverse drug reactions make the use of these ampoules suitable even in patients with concomitant conditions (ulcerative disease, poorly-controlled hypertension, severe diabetes mellitus, kidney impairment etc.), where the use of NSAIDs and corticosteroids is limited or contraindicated. In such cases, the collagen ampoules can be considered as the treatment of election.

### **References:**

1. Миланов, И. Болки в гърба. Медицина и физкултура, София, 2010.
2. Hassler, O. The human intervertebral disc: A micro-angiographical study of its vascular supply at various age. Acta Ortop. Scand., 1970, 40, 765.
3. Klimesova, E. Therapy for pain involving the use of FRM. Medimas, 2010, 5, 28.



4. Milani, L. A new and refined injectable treatment for musculoskeletal disorders. *Physiological Regulating Medicine*, 2010, 1.
5. Ossovskaya, V.S., Bunnett, N.W. Protease-activated receptors, contribution to physiology and disease. *Physiology Rev.* 2004, 84, 2, 579-621.

**Address for correspondence:**

Ass. Prof. I. Raychev, PhD  
University Hospital "St. Naum",  
1 L. Russev str.,  
Sofia 1113, Bulgaria  
Email: alz\_010@abv.bg



CLINICAL

E. Milano



## SUMMARY

Spondylolisthesis is a mechanical alteration in the physiological vertebral structure that is primarily characterised by the forward displacement of a part of or whole vertebra on to that below.

The L-S rachis segment is mostly interested.

There are 3 kinds of Spondylolisthesis: dysplastic, due to osteo-articular congenital alterations; isthmic, characterized by a continuous lesion of the isthmus; degenerative.

– The aim of this study is to verify if a combined treatment, Physiokinesitherapy + ultrasound-guided injection of Collagen MD (Medical Device)-Lumbar, may provide more important and durable clinical results rather than Physiokinesitherapy alone.

– 20 patients, F and M, aged between 40 and 75, have been enrolled; all of them suffering from grade 1 and 2 Spondylolisthesis.

They were randomised to 2 Groups (10 + 10 patients), a treated Group (T) and a control Group (NT).

– The clinical results, evaluated at 2, 4, 8 and 12 months with the Numeric Rating Scale, the Oswestry Disability Index, the Pain Disability Index and the use of NSAIDs (number of tablets/week), allow to state that the combined treatment Physiokinesitherapy + MD-Lumbar obtains a far better and longer-lasting improvement than Physiokinesitherapy alone.

## KEY WORDS

SPONDYLOLISTHESIS, MEDICAL DEVICE LUMBAR, COLLAGEN, ARTHROSIS

# COLLAGEN MEDICAL DEVICE LUMBAR IN THE COMBINED TREATMENT OF LUMBAR INSTABILITY-INDUCED PAIN

## INTRODUCTION

**Spondylolisthesis (SL)** [from the Greek *spóndilos* (vertebra) and *ólítesis* (slipping)] is a mechanical alteration in the physiological vertebral structure that is primarily characterised by the **forward displacement** (anterolisthesis) of a part of or whole vertebra onto that below.

– Although SL can affect any segment of the spine, it is the lumbar segment that is most commonly affected.

Various authors have estimated the incidence of SL in the general population to be 3-8%; however, it can affect up to

20% of the individuals involved in occupational activities or sports requiring hyperlordosis (e.g. artistic gymnastics, gymnastic rings, diving, golf) or in the handling of heavy loads (e.g. weightlifting).

– Clinicians are often called on to identify the origin of spinal pain and equally frequently forget that even a moderate spinal microinstability, such as SL, may be the cause.

One particularly important anatomical point in SL is the vertebral isthmus, the element between the superior and inferior apophyses that forms a connection





between the anterior and posterior portion of the vertebra.

Undoubtedly, one of the least resistant points of the spine is the **lumbosacral junction (L5-S1)**, where the slope of the upper surface of S1 tends to cause the body of L1 to slip downwards and forwards.

– This displacement is restricted by the anatomical connections of the posterior arch of L5 and, in particular, by the isthmus.

– SL occurs when the isthmus is subject to interruption or destruction.

Furthermore, in addition to the osteoarticular structures, whose focal point are the spinal facet joints, seat to inflammatory processes developed over time driven by the pro-inflammatory cytokine network, the tendinous and ligamentous structures (e.g. the yellow ligament), the capsular structures, the intervertebral disc, the muscle structures (the multifidus muscle and the iliopsoas muscle) and the deep *fasciae* structures are also involved in the origin of SL-induced pain (mechanical low back pain).

- There are 3 main types of SL:

### **DYSPLASTIC**

The dysplastic form is secondary to congenital osteocartilaginous alterations in the isthmus and consists of 2 main subtypes:

**1)** the form that is secondary to the sagittal orientation of the articular apophyses of S1 that lose contact with L5, which therefore slips forward;

**2)** the form that is secondary to the pathological elongation of the isthmuses of L5.

### **ISTHMIC**

In most cases (**80%**), idiopathic bilateral isthmus lysis involves L5 and it is characterised by a fracture of the isthmus, which causes an increase in the size of the spinal canal, as the posterior portion remains in place

The inter-articular portion (i.e. isthmus) is the point of least resistance subject to continuous microtraumas that, together with other environmental and genetic factors, reduce its mechanical resilience.

– During development, isthmus SL often occurs following a minor trauma, thus revealing the underlying malformation.

The signs and symptoms differ from those observed in adults; young patients experience mild pain without any specific topographical location, even in the presence of significant anterior displacement.

– In some cases, the only sign is hypertonia of the posterior thigh muscles, making it difficult to flex the limb at the hip with the knee extended.

### **DEGENERATIVE**

The degenerative form is very common and is often little considered, partly due to the minimal likelihood of efficacious treatment, which constitutes the **target of this study**.

– Unlike isthmus SL, the degenerative form causes a reduction in the dimensions of the spinal canal; the favouring factors are the degeneration of the disc and of the articular apophyses, and an excessively vertical orientation of the articular apophyses.

In addition to low back pain, it can also be associated with neurogenic claudication caused by spinal canal stenosis.

Degenerative SL affects adults; it is caused by long-standing spinal instability and by alterations secondary to the abnormal displacement of the unstable segments, i.e. **osteoarthritis** and/or **degenerative disc disease**.

This form is **4-6** times more common in **females** and affects L4 10 times more frequently; the anterior displacement can be up as much as 33%.

The degree of displacement is primarily assessed using the Meyerding Grading System, which classifies it into 4 grades: in grade **1**, the displacement is equal to less than 25% of the upper surface of S1;

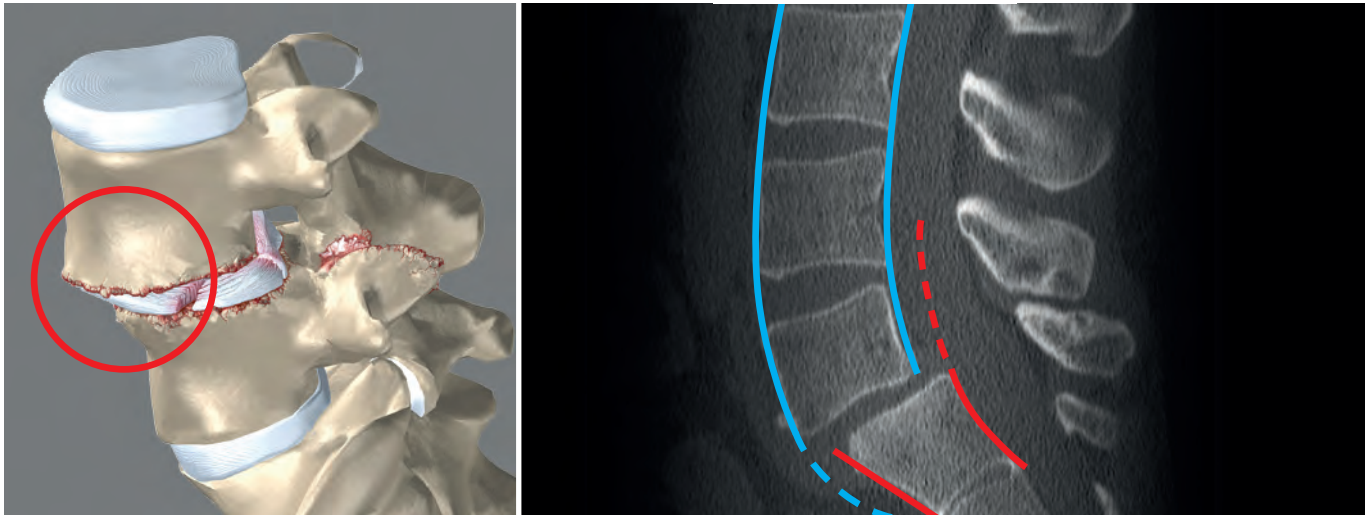
in grade **2** it is less than 50%;

in grade **3** it is less than 75%;

in grade **4**, the entity of the forward displacement can exceptionally reach 100%, with the potential displacement of L5 in the pelvis (Spondyloptosis).

– The intervertebral disc is inevitably involved; as it is no longer protected by the posterior structures, it absorbs functional overloads that exceed its anatomical characteristics, causing it to undergo a degenerative process that leads to flattening and, eventually, to herniation with an exacerbation of the pain symptoms of SL.





The nerve components are often involved with the compression of the dural sac and of the nerve roots of L5 and S1.

The severity of the SL does not often correlate with the intensity of the pain symptoms.

– The symptoms of SL are **1)** mechanical low back pain, which is made worse by movement and improves with rest; **2)** irradiation of pain to the lower limbs.

– Patients often experience a worsening of the pain when changing posture (from sitting to standing).

The following symptoms are less common: discogenic low back pain that gets worse when seated and with the forward flexion of the upper body; facet joint pain that gets worse with the hyperextension of the upper body and when standing; neurogenic claudication (lower extremity asthenia when walking) caused by the spinal canal stenosis that is often present.

– Anteroposterior, laterolateral and oblique projection x-rays, in addition to a dynamic x-ray study in the position of maximum anterior flexion and maximum extension, are essential for the diagnosis of SL.

MRI is used to evaluate the possible compression of the nerve roots and any disc degeneration and/or bulging.

It is not always simple to correlate insta-

bility (such as moderate degenerative SL) with pain symptoms and it is even more arduous to identify **degenerative microinstability** at an early stage.

The real problem, however, is efficacious conservative treatment.

Most patients with SL can be treated conservatively, especially in the presence of the grade 1 and 2 degenerative forms, in which the displacement evolves in approximately **50%** of cases, depending on the case histories considered.

The conservative treatment of SL is essentially physiotherapy-rehabilitation-based: the aim is not only to strengthen the muscles of the upper body in order to stabilize the spine, but also to improve the neuromotor and proprioceptive control of the pelvic girdle muscles, antigravity muscles and respiratory muscles.

– It is, of course, essential to re-educate the patient on how to maintain a good static and dynamic posture.

In the acute phase, when the clinical situation is characterised by persistent low back pain, it is necessary to observe a suitable period of bed rest, associated with the administration of conventional and/or low-dose anti-inflammatories and muscle-relaxants, either individual-ly or in combination.

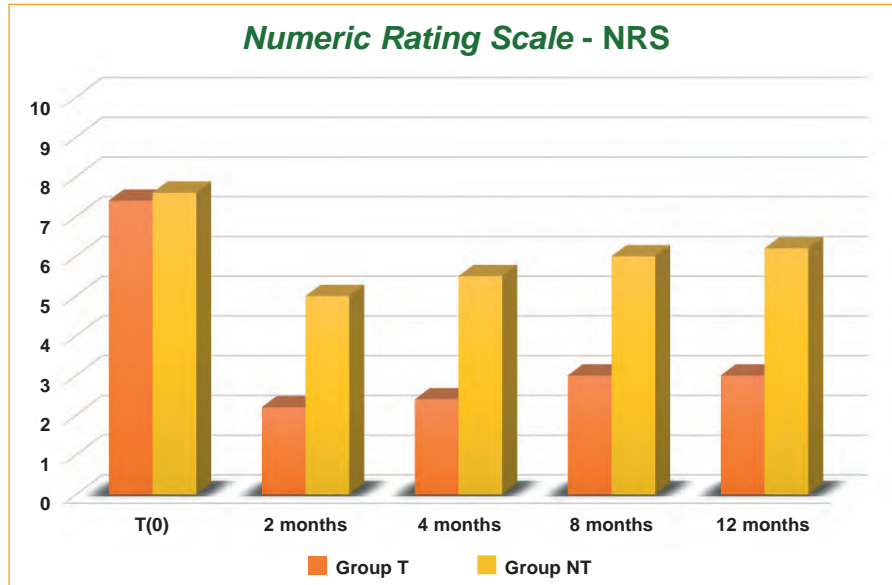
The optimisation of the conservative treatment of low back pain secondary to degenerative SL, taking into account all the anatomical structures involved in this aetiopathogenesis, allows to formulate a number of considerations.

### COLLAGEN MEDICAL DEVICES

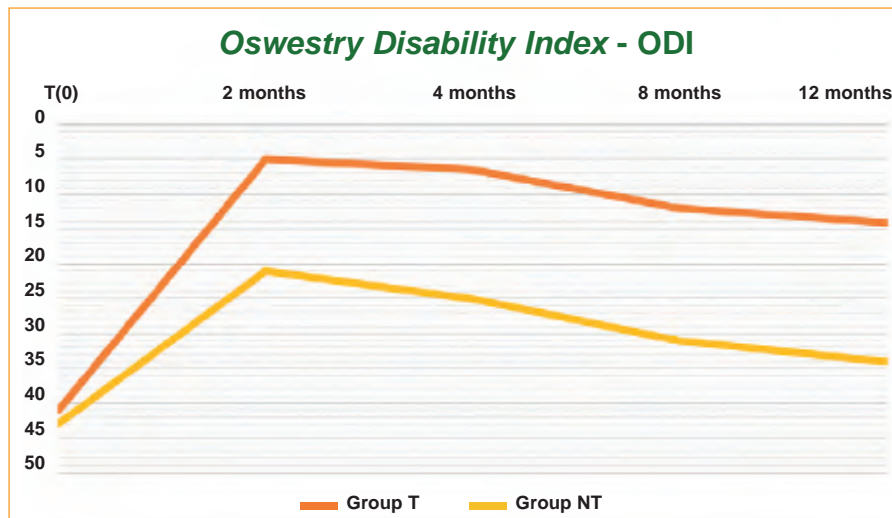
The use of injectable medical devices (**MD**) containing porcine collagen allows a more efficacious and specific *in loco* positioning of the collagen, with a carrier and stabilisation function.

– It makes it possible to replace, strengthen, structure and protect the cartilage, tendons, ligaments and joint capsules, thereby optimising the structure of the collagen fibres and of all the extra- and intra-articular structures in which it is present, thereby providing a mechanical support to the anatomical district in question.

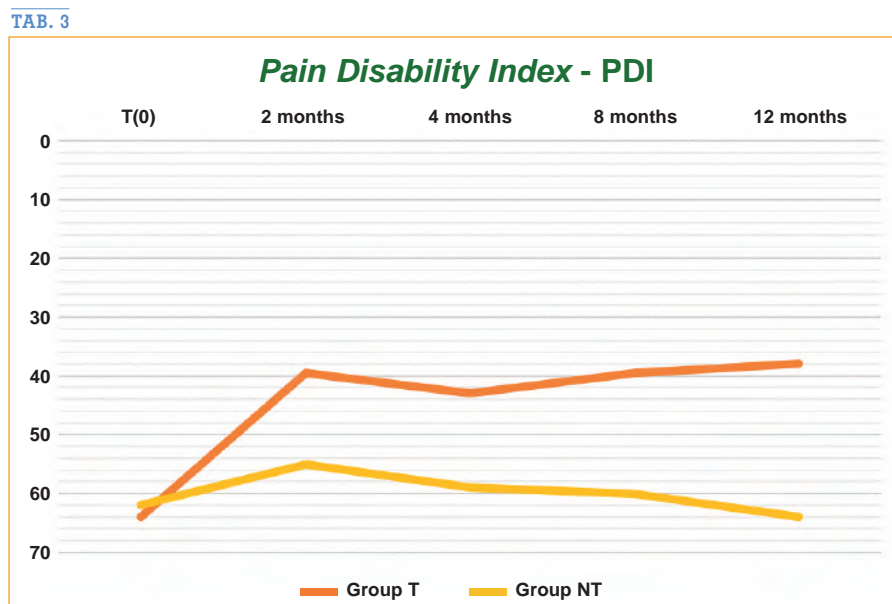
The hypothesis of the study was that a treatment with a specific injectable Collagen MD could re-condition the anatomical structure/s impaired by SL and improve the stability of the lumbosacral spine; that a “combined” treatment would have been able to improve the functional rehabilitation outcomes and/or provide more efficacious pain control in the subacute and chronic phases; and that a combined treatment would also have been able to positively



TAB. 1



TAB. 2



condition the progression of SL with less frequent exacerbations.

## MATERIALS AND METHODS

In order to explore this hypothesis, **20 patients** with Physical Medicine outpatient clinic appointments for low back pain were recruited and included in the study, from January 2018 to January 2019.

– The patients were randomised to 2 treatment groups [T Group (**Physiokinesis therapy** + ultrasound-guided injections of **MD-Lumbar**) and the NT Group (**Physiokinesis therapy** alone)], stratified by age and gender; the outcomes were assessed at **2, 4, 8 and 12 months**.

### – Inclusion criteria

F and M patients aged between 40 and 75 years; clinical and instrumental diagnosis of **grade 1** and **grade 2 Spondylolisthesis**; NRS (Numeric Rating Scale) > 5, no use of NSAIDs, corticosteroids or opioids.

### – Exclusion criteria

Rheumatoid arthritis, chondrocalcinosis, psoriasis, metabolic bone diseases, gout, active infections, clinical and instrumental diagnosis of grade 3 and grade 4 spondylolisthesis, spondylolysis, polyneuropathy, previous local/epidural corticosteroid injections (> 3 years), use of oral corticosteroid and/or opioid therapy in the past 6 months, use of anticoagulants, pregnancy, mental diseases.

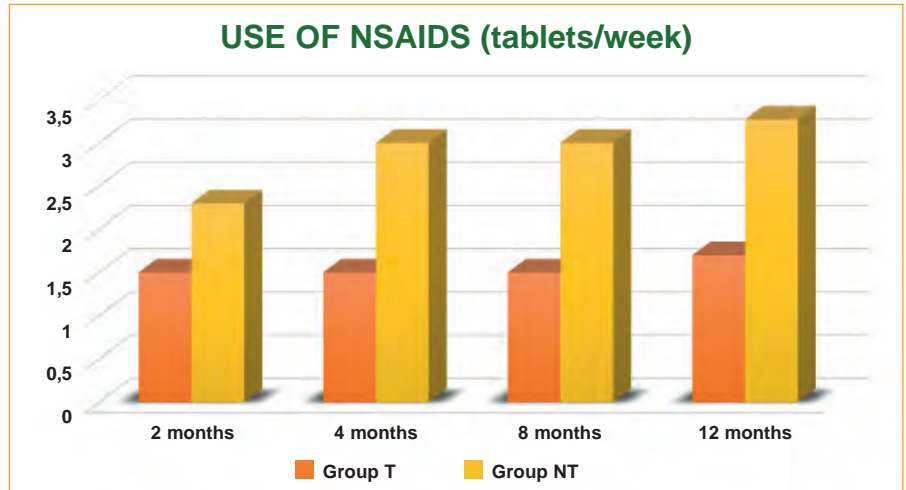
Both the T and the NT Groups were administered the same intra-hospital rehabilitation protocol (diagnostic and therapeutic care programme) based on neuromotor treatment for the proprioceptive reconditioning of the posterior back, lumbosacral girdle and respiratory muscles.

– The protocol also included ergonomic education and occupational therapy.



The rehabilitation treatment consisted in: daily individual motor rehabilitation treatment for a total of ten 45-minute sessions; individual assessment by the occupational therapist at the 5th and 10th session; provision of a brochure illustrating the physiokinesis therapy exercises to be performed by patients at home and ergonomic advices; group treatment (max. 4 patients) one month after the last individual session, on 2 consecutive days, in 30-minute sessions.

- **Group T** (Treatment) also received ultrasound-guided injection therapy (Clarius Ultrasound portable system, Convex probe) according to the following protocol: 5 sessions (1/week for 4 consecutive weeks and 1 after 15 days); **2 vials** of **MD-Lumbar** per treatment. – Half a vial (1 mL) for each facet joint; 2 joints were treated at each treatment, alternating the upper and lower facet joints; at the 5th session the 2 most impaired joints (as shown by MRI) were treated.



TAB. 4

A number of clinical and functional outcomes were investigated:  
 1) Numeric Rating Scale (NRS)  
 2) Oswestry Disability Index (ODI)  
 3) Pain Disability Index (PDI)  
 4) use of NSAIDs during the follow-up period (TABLES 1, 2, 3 and 4).

grade 2 Spondylolisthesis combined treatment with physiokinesis therapy + injection of MD-Lumbar makes it possible to obtain a far **better** and **longer-lasting improvement**, in terms of  
 1) pain  
 2) motor function  
 3) impairment caused by spinal instability  
 4) reduced use of NSAIDs.

### CONCLUSIONS

The data obtained (TAB. 5) allow to conclude that in the treatment of grade 1 and

Furthermore, the combined treatment proposed herein, for the first time in the

OUTCOMES	T (0)		2 months		4 months		8 months		12 months	
	T	NT	T	NT	T	NT	T	NT	T	NT
<b>NRS</b> <i>Numeric Rating Scale</i>	6,9	7,1	1,7	4,5	1,9	5,0	2,5	5,5	2,5	5,7
<b>ODI</b> <i>Oswestry Disability Index</i>	41,0	42,0	5,0	21,0	7,0	25,0	12,0	31,0	14,0	34,0
<b>PDI</b> <i>Pain Disability Index</i>	64,0	62,0	40,0	56,0	42,0	58,0	40,0	60,0	38,0	64,0
<b>NSAIDs</b> <i>tablets/week</i>			1,3	2,0	1,3	2,7	1,3	2,7	1,4	3,0

TAB. 5

From the data obtained, it emerges that:

- **NRS.** Group T (Physiokinesis therapy + ultrasound-guided injection therapy of MD-Lumbar) passes from 6.9 (T0) to 2.5 after 12 months (-63.8%). Group NT (Physiokinesis therapy alone) passes from 7.1 (T0) to 5.7 after 12 months (-19.7%).
- **ODI.** Group T passes from 41.0 (T0) to 14.0 after 12 months (-65.9%). Group NT passes from 42.0 (T0) to 34.0 after 12 months (-19.1%).
- **PDI.** Group T passes from 64.0 (T0) to 38.0 after 12 months (-40.6%). Group NT passes from 62.0 (T0) to 64.0 after 12 months (±0%).
- **NSAIDs (tablets/week).** Group T passes from 1.3 at 2 months to 1.4 at 12 months (±0%). Group NT passes from 2.0 at 2 months to 3.0 at 12 months (+50%).



treatment of Spondylolisthesis, would appear to allow a better control over disease progression and a reduction in exacerbations over time (pro-inflammatory cytokine network control).

- **MD-Lumbar** improves the stability of the lumbosacral spine and organically reconditions the impaired anatomical structures (joint capsules, yellow ligament, antigravity muscles and connective deep fascia), thereby making a considerable contribution to the promotion of neuromotor and proprioceptive capacity.

Over the next few months, we hope to be able to confirm the results obtained by expanding the study sample and, in particular, to identify the optimum timing for further injection therapy with MD-Lumbar as part of an individual maintenance rehabilitation programme. ■

11. Pavelka K. *et Al.* – Chronic Low Back Pain: Current Pharmacotherapeutic Therapies and a New Biological Approach. *Current Medical Chemistry*, **2018** May 13, 25: 1-8.
12. Russo G. – *Portale Medicinafisica.it*; **2019**.
13. Shahidi B. *et Al.* – Lumbar multifidus muscle degenerates in individuals with chronic degenerative lumbar spine pathology. *J. Orthop Res.* 35: 2700; **2017**.
14. Tian G., Qi L. – Correlation between facet tropism and lumbar degenerative disease: a retrospective analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 18: 483; **2017**.
15. Wagner S.C. *et Al.* – Severe lumbar disability is associated with decreased psoas cross-sectional area in degenerative spondylolisthesis. *Global Spine Journal*, 8: 716; **2018**.
16. Zocco R. *et Al.* – Effectiveness of integrated medicine in the control of pain in vertebral disorders: observational study. *Physiological Regulating Medicine*, **2012**; 41.

**Fig. p. 40**  
<https://urbanministries.com/wp-content/uploads/2019/01/Stock-927091262-Pain.jpg>

**Fig. p. 41**  
**Left:**  
[https://eorthopod.com/images/ContentImages/spine/spine\\_lumbar/lumbar\\_spondylolistheis/lumbar\\_spondylolisthesis\\_cause02.jpg](https://eorthopod.com/images/ContentImages/spine/spine_lumbar/lumbar_spondylolistheis/lumbar_spondylolisthesis_cause02.jpg)  
**Right:**  
[https://www.brainspinesurgery.com/uploads/img/\\_800xAUTO\\_crop\\_center-center\\_60/Spondylolisthesis-Spine-Condition-and-Symptoms-Xrayy.png](https://www.brainspinesurgery.com/uploads/img/_800xAUTO_crop_center-center_60/Spondylolisthesis-Spine-Condition-and-Symptoms-Xrayy.png)

**Literature**

1. Alfieri A., Gazzeri R. – The current management of lumbar spondylolisthesis. *J. Neurosurg Sci.* 57: 103; **2013**.
2. Arvind G. *et Al.* – Should we label all synovial cysts as unstable? *Global Spine Journal.* 7: 629; **2017**.
3. Evans N. *et Al.* – Management of symptomatic degenerative low-grade lumbar spondylolisthesis. *EFORT Open Rev.* 3: 620; **2018**.
4. Hildebrandt M. *et Al.* – Correlation between lumbar dysfunction and fat infiltration in lumbar multifidus muscles in patients with low back pain. *BMC musculoskeletal Disorders.* 18: 12; **2017**.
5. Huang K.Y. *et Al.* – The roles of IL 19 and IL 20 in the inflammation of degenerative lumbar spondylolisthesis. *Journal of Inflammation.* 15: 19; **2018**.
6. Jae-Sung K. *et Al.* – Characterization of degenerative human facet joints and facet joint capsular tissues. *Osteoarthritis Cartilage* 23: 2242; **2015**.
7. Massullo C. – I Guna Collagen Medical Device nella ripresa funzionale dopo traumi sportivi. *La Med. Biol.*, **2017**/2; 45-50.
8. 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.
9. Milani L. – I Guna *Collagen Medical Devices* 10 anni dopo. Analisi ragionata di 2 recenti importanti ricerche e *update* della letteratura. *La Med. Biol.*, **2019**/2; 3-18.
10. Pavelka K. *et Al.* – MD-Lumbar. MD-Muscle e MD-Neural nella terapia locale del dolore lombare. *La Med. Biol.*, **2012**/4; 13-17.

**Paper presented at the  
 2<sup>nd</sup> INTERNATIONAL CONGRESS  
 "COLLAGEN IN THE PATHOLOGIES OF  
 THE MUSCULO-SKELETAL APPARATUS  
 - Painful diseases of Joint & Muscle System.  
 Important contribution of Collagen Medical  
 Devices"**  
**Milan, 16<sup>th</sup> November 2019**

**author**  
**Edoardo Milano, MD**  
 – Director of the Department of Physical Medicine and Rehabilitation San Camillo Hospital  
 Turin, Italy

J. Staňa



## SUMMARY

Luhačovice Spa is a Czech Spa Resort known worldwide with a nearly 200-year tradition and 12 springs of powerful mineral water.

In this clinic, in 2016 more than 800 Guna MDs injections were applied with approximately 90% superior effects.

The spectrum of application is: knee 51%, back pain 15%, shoulder 10%, carpal 10%, elbow, hip, Achilles tendinitis, heel, small joints and Piriformis Syndrome.

The technique used for Piriformis Syndrome injections includes:

- MD-Muscle or MD-Matrix
- Needle 20G, 0.9x70-90 mm
- Gentle manipulation of the needle – identification of the sacrum
- Aspiration – haematoma of *m. piriformis*
- Risk: N. ischiadicus damage, bleeding.

This deep application of Guna MDs in patients with Piriformis Syndrome is safe and effective. Further clinical studies are needed to confirm our results.

**KEY WORDS** LUHAČOVICE SPA, GUNA COLLAGEN MD-MUSCLE, GUNA COLLAGEN MD-MATRIX, TRIGGER POINTS, PIRIFORMIS SYNDROME

## 3 YEARS IN LUHAČOVICE SPA WITH COLLAGEN MEDICAL DEVICES INJECTIONS IN THE TREATMENT OF PIRIFORMIS SYNDROME

### INTRODUCTION

Luhačovice Spa is a Czech Spa Resort known worldwide with a nearly 200-year tradition and 12 springs of powerful mineral water.

It has been originally established to heal patients with asthma and tracheo-bronchial disorders. In most recent times the Spa is being visited by an increasing number of oncologic patients or patients with musculoskeletal disorders.

– The working team of the Spa Policlinic consists of the head and second graduated anesthesiologists, specialized in internal and emergency medicine, a rehabilitation doctor, an ENT specialist and an orthopedist; the staff includes 4-5 nurses and 5 physiotherapists.

The most favorite approach to the patient is individual and holistic.

Some new diagnostic methods as Computer Kinesiology and Hotman System are used for the evaluation of the Spa treatment efficacy.

The spectrum of Luhačovice Spa patients suffer from asthma + COPD (1/3), onco-

logic pathologies (1/3), and myoskeletal disorders (1/3).

The typical profile of patients with myoskeletal disorders is:

- F, aged 55+ suffering from back pain and mobility disorder
- Obesity, hypertension, thyreopathies, osteoporosis, hyperlipoproteinemia
- Stp.CHCE, HYE
- Assuming more than 5 medicaments
- Consulting more than 3 doctors.

– Guna MDs injections have been successfully used for 3 years.

In 2016 more than 800 Guna MDs injections were applied with approximately **90% superior effects**.

The spectrum of application concerns: **knee 51%, back pain 15%, shoulder 10%, carpal 10%, elbow, hip, Achilles tendinitis, heel, small joints and Piriformis Syndrome**.

We apply Guna MDs on the Trigger points (**TgP**), especially periosteal.

In order to evaluate the results we use the

WOMAC Questionnaire filled in before and after the application of Guna MDs.

## PIRIFORMIS SYNDROME

In clinical practice **Piriformis Syndrome (PS)** (FIGURE 1) is usually latent in diagnoses such as low back pain, sciatica, FBSS, L5/S1 nerve root irritation, SI syndrome, etc.

– These diagnoses are often supported by X-ray, CT or MRI scan showing spondylosis and osteochondrosis of LS spine or herniated disk.

## CLINICAL HISTORY AND DIAGNOSIS OF PIRIFORMIS SYNDROME

Patient suffering from unilateral back and gluteal pain radiating downwards to the lower limbs and paresthesia of the affected branches of the sciatic nerve: *n. pudendus* and *n. gluteus* are often affected.

In fact, pain and discomfort are caused by the Compartment syndrome with compression of the sciatic nerve by oedema, haematoma or *Myositis ossificans* of the piriformis muscle.

The cause of PS could be multiple: sedentary job, overloading or trauma of rotators of the hip during sports or other physical activities, etc. Some authors suggest that PS is responsible for male impotence and female dyspareunia.

– PS diagnosis is based on the identification of painful gluteal muscle TPs practically in 100% of patients.

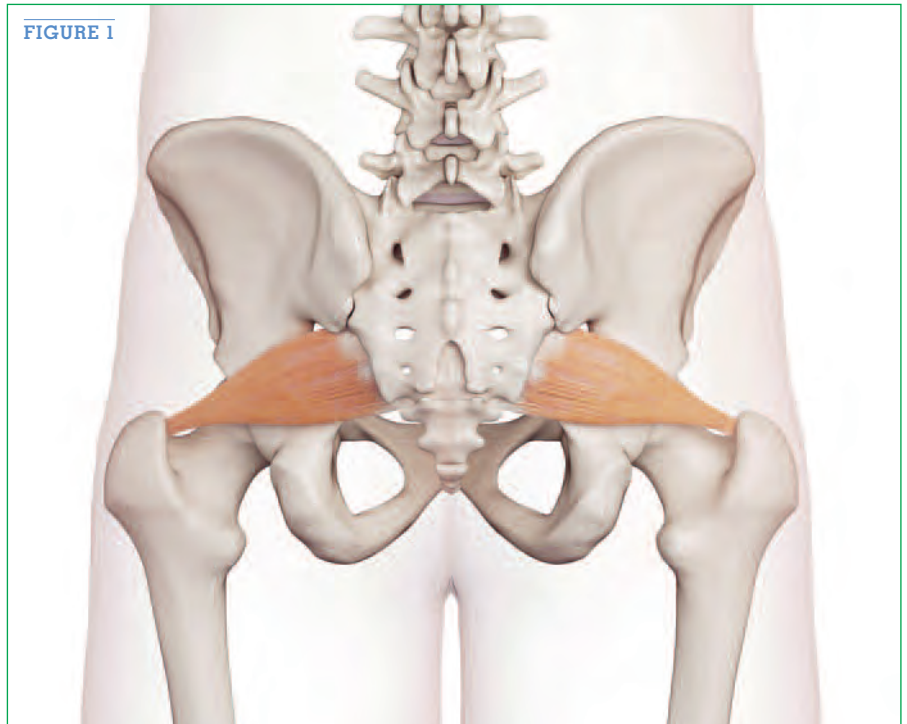
The Beatty test is positive in most cases and the Lasègue test is positive in more than 50% of patients.

It is important to note that, if neurologists state it is not herniated disk, and if orthopedists say it is not a hip, most likely the patient suffers from Piriformis Syndrome.

## TREATMENTS OF PS

Non-invasive treatments include: Physiotherapy (exercises, yoga, stretching, mas-

FIGURE 1



sages, etc.); Electrotherapy (magnet, laser, ultrasound, etc.); Watertherapy, etc. Semi-invasive treatments include: Acupuncture, Injection techniques.

Injection agents used to treat PS are:

- Lidocaine (Marcaine)
- Steroids
- Combination of both the above mentioned substances
- Botulotoxin, under CT control
- Guna Collagen MDs injections are given in Luhačovice (CZ) since 2013.

The technique used for Piriformis Syndrome injections includes:

- **MD-Muscle** or **MD-Matrix**
- Needle 20G, 0.9x70-90 mm
- Gentle manipulation of the needle – identification of the sacrum
- Aspiration – haematoma of *m. piriformis*
- Risk: *N. ischiaticus* damage, bleeding.

## RESULTS

A Group of **28 patients** (3 x surgery indicated) was administered **MD-Muscle** or **MD-Matrix**.

- 21 patients received “1-shot” therapy
- 7 patients received both 2 TgP treated
- 2 patients received more than 3 applications

- 2 x identified haematoma *m. piriformis*
- No one has worsened
- No one has undergone surgery.

Possible pitfalls and mistakes include the use of a needle not long enough, wrong handling, severe pain caused by nerve touch, and bleeding.

Patients suffering from haemophilia and taking anticoagulants should not be treated.

This deep application of Guna MDs in patients with Piriformis Syndrome is safe and effective.

Further clinical studies are needed to confirm our results. ■

Paper presented in the 1<sup>st</sup> International Congress - Collagen in musculoskeletal System disorders. A journey through pain relief, tissue repair, and functional recovery. Milan, 19<sup>th</sup> November 2016.

author

**Dr. Jiří Staňa, MD**

– Lazne Luhačovice  
76326 Luhačovice  
Czech Republic



N. Zurita Uroz

## SINTESI

La tendinite calcifica del sovraspinato è un ottimo esempio di lesione da trattare con un dispositivo a base di collagene.

Si tratta infatti di una metaplasia per conversione delle fibre di collagene in cristalli di calcio.

– Per tale ragione riteniamo che questo dispositivo a base di collagene sia indicato per il suo trattamento.

Nel nostro studio abbiamo usato un campione di 10 pazienti con tendinite calcifica macroscopica del sovraspinato, facilmente diagnosticabile mediante una semplice radiografia.

Abbiamo definito un protocollo che prevedeva un'iniezione settimanale per 4 settimane consecutive, poiché riteniamo che questa sia la dose minima necessaria per ottenere un effetto terapeutico.

Per quanto riguarda i risultati clinici, utilizzando la scala VAS, abbiamo potuto dimostrare un miglioramento medio del dolore di 6,2 punti.

Per quanto riguarda la scala di Constant, abbiamo riscontrato una differenza media di 64,8 punti, indicativa di un miglioramento funzionale molto importante.

Un'iniezione settimanale per 4 settimane consecutive, eseguita sotto guida ecografica nell'area interessata, ha consentito di ottenere buoni risultati, secondo la nostra esperienza, in termini di sollievo dal dolore, miglioramento funzionale e, in 3 casi, riduzione delle dimensioni delle calcificazioni.

## PAROLE CHIAVE

TENDINITE CALCIFICA DEL SOVRASPINATO, COLLAGEN MEDICAL DEVICE, GUNA COLLAGEN MD-SHOULDER

# INFILTRAZIONI DI COLLAGEN MEDICAL DEVICE NELLE PATOLOGIE DELLA SPALLA: TENDINITE CALCIFICA DEL SOVRASPINATO

## INTRODUZIONE

L'anisotropia è una proprietà meccanica del collagene.

– Si tratta della *capacità* delle sue fibre di propagare forze tensili verso un'unica direzione specifica.

Una formazione e una distribuzione ottimali delle fibre di collagene non sono essenziali solo per l'integrità e la funzionalità strutturale del tessuto, ma rivestono un ruolo centrale anche nella trasmissione delle forze tensili ai fibroblasti dispersi nella matrice, e sono responsabili della deposizione del collagene stesso.

Un buon esempio di tutte le caratteristiche sopra descritte è rappresentato dai tendini.

Durante il processo di guarigione tendinea, si verifica un'alterazione della normale struttura e disposizione delle fibre di collagene.

Tali alterazioni strutturali inducono a loro volta un'alterazione dell'anisotropia e, di conseguenza, dei meccanismi di riparazione dei tendini stessi (1,2).

In questo contesto, il trattamento con collagene iniettabile riattiva la *capacità* dei fibroblasti di sintetizzare nuovo collagene per ripristinare le proprietà anisotropiche e rimette in funzione i meccanismi di riparazione e il rimodellamento del tessuto connettivo danneggiato.

La **tendinite calcifica del sovraspinato** è probabilmente la migliore espressione di alterazione della struttura del collagene in un tendine e, forse, uno dei principali campi di applicazione di un dispositivo medico a base di collagene.

– Ci siamo pertanto posti l'obiettivo di valutare l'effetto terapeutico dei dispositivi medici iniettabili a base di collagene nel trattamento di questa patologia.

## MATERIALI E METODI

Abbiamo analizzato un gruppo di **10 pazienti** affetti da **tendinite calcifica del sovraspinato**.

Il campione comprendeva soggetti dai 35 ai 45 anni di età, di sesso maschile e femminile.

Per la valutazione dei risultati ci siamo avvalsi di due scale:

–la scala visuo-analogica (VAS), una scala per la valutazione soggettiva del dolore;

–la scala di Constant, che misura la funzionalità della spalla in relazione a 4 parametri:





- Dolore
- Capacità funzionale
- Mobilità
- Forza

La valutazione è stata condotta prima del trattamento e 2 settimane dopo la fine dell'ultima iniezione.

Abbiamo inoltre condotto esami di diagnostica per immagini prima del trattamento e 2 settimane dopo l'ultima iniezione. Nello specifico, i pazienti sono stati sottoposti a:

- Radiografia
- Ecografia
- Risonanza magnetica (RM)

Nel presente studio, abbiamo utilizzato **Guna Collagen MD-Shoulder** applicando il seguente protocollo: 1 iniezione settimanale per 4 settimane consecutive.

Tutte le iniezioni sono state eseguite sotto guida ecografica.

## RISULTATI

Abbiamo pianificato il nostro studio basandoci su tre tipi di risultati:

- Risultati clinici
- Risultati funzionali
- Risultati meccanici

Prima del trattamento	8,9
Dopo il trattamento	2,7
Differenza	6,2

**TAB.1**

Scala VAS.

Prima del trattamento	28,3
Dopo il trattamento	93,1
Differenza	64,8

**TAB.2**

Scala di Constant.



**FIG.1**

Studio radiografico prima e dopo il trattamento con Collagen MD-Shoulder iniettabile.

**FIG.2**

Studio RM prima e dopo il trattamento con Collagen MD-Shoulder iniettabile.

Per quanto riguarda i **risultati clinici**, utilizzando la scala VAS, abbiamo potuto dimostrare un miglioramento medio del dolore di **6,2** punti, come evidenziato nella **Tabella 1**.

Per quanto riguarda la scala di Constant, abbiamo riscontrato una differenza media di **64,8** punti, indicativa di un **miglioramento funzionale molto importante** (**Tabella 2**).

– In termini di risultati macroscopici, dopo il trattamento con Collagen MD-Shoulder iniettabile abbiamo osservato una riduzione e persino la scomparsa delle calcificazioni: oltre a un risultato di tipo biologico, abbiamo pertanto ottenuto anche un effetto di trascinamento meccanico (**Figure 1, 2**).

## DISCUSSIONE

La tendinite calcifica del sovraspinato è un ottimo esempio di lesione da trattare con un dispositivo a base di collagene.

Si tratta infatti di una metaplasia per conversione delle fibre di collagene in cristalli di calcio.

– Per tale ragione riteniamo che questo dispositivo a base di collagene sia indicato per il suo trattamento.

Nel nostro studio abbiamo usato un campione di 10 pazienti con tendinite calcifica macroscopica del sovraspinato, facilmente diagnosticabile mediante una semplice radiografia.

Abbiamo definito un protocollo che prevedeva un'iniezione settimanale per 4 settimane consecutive, poiché riteniamo che questa sia la dose minima necessaria per ottenere un effetto terapeutico.

Siamo convinti che sia necessario usare l'ecografia per individuare l'area corretta da trattare.

È importante valutare sia l'utilità delle terapie convenzionali per questo tipo di patologia, sia i metodi di trattamento diversi attualmente disponibili e le opportunità offerte dal collagene.

In tale panorama, i FANS non sono efficaci per il trattamento delle tendinopatie croniche a causa della scarsa presenza della componente infiammatoria.

Possono inoltre causare danni durante la fase di guarigione, poiché inibiscono la sintesi di collagene (3).

Rispetto ad altri trattamenti, le iniezioni di corticosteroidi riducono il dolore nel breve termine, ma questo effetto viene meno nel medio e nel lungo periodo. Inoltre, la risposta alle iniezioni non va generalizzata per via degli effetti variabili in base alle sedi interessate dalla tendinopatia (4).



In un altro studio, i benefici ottenuti con le iniezioni di acido ialuronico non sono stati convincenti se confrontati con quelli delle iniezioni di corticosteroidi o placebo.

Le iniezioni di corticosteroidi hanno determinato una significativa riduzione del dolore nel breve termine (3-12 settimane), ma nel lungo periodo le iniezioni di placebo hanno prodotto i risultati migliori (5).

Alcuni studi clinici dimostrano che il collagene e l'acido ialuronico iniettabili esercitano effetti clinici simili, secondo una valutazione effettuata con più misure di esito.

Il dispositivo a base di collagene, ad esempio, è risultato efficace sui sintomi dell'osteoartrosi per 6 mesi dopo un ciclo di 5 iniezioni settimanali e ha mostrato un'efficacia pari a quella dell'acido ialuronico di riferimento (6).

Come descritto in precedenza, sulla base della nostra esperienza, abbiamo ottenuto risultati promettenti in termini di sollievo dal dolore, miglioramento funzionale della spalla e capacità meccanica di sciogliere i cristalli di calcio.

## CONCLUSIONI

Abbiamo applicato un regime di trattamento con collagene iniettabile per la tendinite calcifica del sovraspinato, attenendoci al protocollo indicato di seguito.

Un'iniezione settimanale per 4 settimane consecutive, eseguita sotto guida ecografica nell'area interessata, ha consentito di ottenere buoni risultati, secondo la nostra esperienza, in termini di sollievo dal dolore, miglioramento funzionale e, in 3 casi, riduzione delle dimensioni delle calcificazioni.

– Al momento è necessario intensificare le ricerche scientifiche sugli effetti del trattamento con collagene iniettabile al fine di stabilire la validità scientifica di questo trattamento.

## Bibliografia

1. Fung D.T., Sereysky J.B., Basta-Pjaric J. *et Al.* - Second harmonic generation imaging and Fourier transformspectral analysis reveal damage in fatigue-loaded tendons. *Ann Biomed Eng.* **2010**. May; 38(5):1741-51.  
- Friedrichs J., Taubenberger A., Franz C.M. *et Al.* - Cellular remodelling of individual collagen fibrils visualized by time-lapse AFM. *J Mol Biol.* **2007** Sep 21; 372 (3):594-607.
2. Christensen B., Dandanell S., Kjaer M. *et Al.* - Effect of anti-inflammatory medication on the running-induced rise in patella tendon collagen synthesis in humans. *Journal of Applied Physiology* **2011**.Jan; 110(1):137-141
3. Coombes B.K., Bisset L., Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *The Lancet* **2010**. Nov 20; 376:1751-67.
4. Penning L.I.F., de Bie R.A., Walenkamp G. The effectiveness of injections of hyaluronic acid or corticosteroid in patients with subacromial impingement. A three-arm randomised controlled trial. *JBJS (Br)* **2012**. Aug 29.
5. Martin Martin L.S., Massafra U., Bizzi E. *et Al.* - 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").*BMC Musculoskeletal Disorders* (**2016**) 17:94.

Articolo presentato in occasione del 1° Congresso internazionale "Collagen in musculoskeletal system disorders. A journey through pain relief, tissue repair, and functional recovery". Milano, 19 novembre 2016.

### autore

**Dr. Nestor Zurita Uroz, MD**

- Specialista in Ortopedia e Traumatologia
- Servizi medici, Regia Federazione Spagnola di Nuoto
- Hospital IMED  
Calle Max Planck, 3  
03203 Elche, Alicante, Spagna

# MD-HIP

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Fosfato di Calcio, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-HIP è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-HIP è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità della articolarietà dell'anca, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-HIP da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- Migliorare la mobilità articolare dell'anca.
- Favorire la distensione muscolare della zona lombosacrale.
- Sostenere le strutture muscolari periarticolari.
- Alleviare il dolore localizzato, o il dolore provocato dal movimento articolare o da vizi posturali.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

1 trattamento alla settimana per 10 settimane consecutive.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile periarticolare (l'area di applicazione deve essere asettica; introdurre l'ago ad una profondità di 6-8 mm)*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile intraarticolare*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.

Si consiglia l'applicazione di un anestetico locale sulla cute trattata.

- Aghi: sterili da 22 G.
- Siringhe: da 2 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

I pazienti in terapia anticoagulante o dall'accertata fragilità capillare dovrebbero essere tenuti sotto stretta osservazione durante la terapia.

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-HIP. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Le coxalgie richiedono la diagnosi differenziale con algie secondarie a tumori primitivi o metastatici, nevralgie riflesse di origine lombare, ernia inguinale. Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento. È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri patogeni potrebbero produrre ascesso nell'area di iniezione. **TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.**



Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.

### Modalità d'uso

MD-HIP può essere utilizzato da solo oppure associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale.

Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto al manifestarsi di dolori acuti, MD-HIP può essere associato a MD-NEURAL, MD-POLY e MD-MUSCLE (uno o più di questi).

Inoltre nei casi in cui si richieda una terapia di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione di rallentamento dell'invecchiamento fisiologico, MD-HIP può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TISSUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Coxartrite.
- Infiammazione della capsula articolare dell'anca.
- Coxartrite in artrite reumatoide (in associazione con MD-POLY).
- Coxalgia di origine muscolare (in associazione con MD-MUSCLE).
- Coxalgia di origine nervosa (burning hip, in associazione con MD-NEURAL).
- Coxalgia da allettamento prolungato.

La somministrazione può variare secondo necessità individuale.

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.



La borsa trocanterica è situata sopra la sporgenza laterale del grande trocantere femorale. L'infiltrazione intraarticolare dell'anca può essere effettuata anteriormente o lateralmente, a paziente supino.

L'area anatomica di riferimento è situata a circa 2 cm sotto il bordo superiore del grande trocantere tra il suo bordo anteriore e quello posteriore. Fare un segno sulla cute di quest'area e garantire le condizioni di asepsi. Introdurre un ago da 22 G parallelamente rispetto al pavimento e perpendicolarmente rispetto alla guaina femorale.

Anca – Trattamento iniettivo intraarticolare dell'anca

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa a Impetto Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
del proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-ISCHIAL

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Rhododendron, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-ISCHIAL è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-ISCHIAL è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità della parte inferiore della colonna vertebrale, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-ISCHIAL da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- ⇒ Migliorare la mobilità degli arti inferiori.
- ⇒ Favorire la distensione muscolare dei muscoli dell'arto inferiore.
- ⇒ Sostenere le strutture muscolari dei muscoli dell'arto inferiore.
- ⇒ Alleviare il dolore agli arti inferiori alla ripresa del movimento, dopo un periodo di stasi inattività prolungata.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

1 trattamento alla settimana per 10 settimane consecutive.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile periarticolare (l'area di applicazione deve essere asettica; introdurre l'ago in prossimità dell'articolazione sacro-iliaca ad una profondità di 2-4 mm)*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

La sciatalgia richiede la diagnosi differenziale con algie muscolari secondarie, ernia del disco conclamata, stenosi del canale vertebrale, sindrome della cauda equina.

Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre accesso nell'area di iniezione. TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.

Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.



### Modalità d'uso

MD-ISCHIAL può essere utilizzato da solo oppure associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale.

Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto al manifestarsi di dolori acuti, MD-ISCHIAL può essere associato a MD-NEURAL, MD-POLY ed a MD-MUSCLE (uno o più di questi).

Inoltre, nei casi in cui si richieda una terapia di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione di rallentamento dell'invecchiamento fisiologico, MD-ISCHIAL può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TIS-SUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Sciatalgia.
- Lombo-sciatalgia (in associazione con MD-LUMBAR e MD-NEURAL).
- Nevralgia lombare (in associazione con MD-MUSCLE).
- Sciatalgia post-chirurgica dopo intervento di ernia del disco L4-L5, L5-S1.
- Neuroma di Morton (in associazione con MD-NEURAL).

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa a Impatto Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
del proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-KNEE

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Arnica, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-KNEE è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-KNEE è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità dell'articolazione del ginocchio, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-KNEE da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- ⇒ Migliorare la mobilità del ginocchio.
- ⇒ Favorire la distensione muscolare.
- ⇒ Alleviare il dolore al ginocchio e proiettato durante il movimento.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

1 trattamento alla settimana per 10 settimane consecutive.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile periarticolare (l'area di applicazione deve essere asettica; introdurre l'ago ad una profondità di 2-4 mm)*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile intraarticolare*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.

Si consiglia l'applicazione di anestetico locale sulla cute trattata.

- Aghi: sterili da 22 G.
- Siringhe: da 2 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti dovrebbero essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Le gonalgie richiedono la diagnosi differenziale con danneggiamenti ai legamenti collaterali o crociati, borsite prepatellare, patologie algiche a carico dell'anca, osteocondrite dissecante, artropatia a carattere prevalentemente infiammatorio, gotta, artrite settica.

Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area dell'iniezione. **TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.**



Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.

### Modalità d'uso

MD-KNEE può essere utilizzato da solo oppure associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale. Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto al manifestarsi di dolori acuti, MD-KNEE può essere associato a MD-NEURAL, MD-POLY ed a MD-MUSCLE (uno o più di questi).

Inoltre, nei casi in cui si richieda una terapia di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione di rallentamento dell'invecchiamento fisiologico, MD-KNEE può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TISSUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Gonartrosi (in associazione con MD-POLY).
- Artrosi femoro-rotulea.
- Gonalgie secondarie ad artrite reumatoide o ad altre patologie autoimmuni (in associazione con MD-POLY).
- Artrosinovite acuta o cronica secondaria ad artrosi o artrite reumatoide (in associazione con MD-POLY).
- Artrosinovite post-traumatica o post-chirurgica acuta e cronica.
- Lesioni traumatiche dei legamenti crociati o collaterali.
- Meniscopatie (in associazione con MD-MUSCLE).
- Preparazione all'intervento chirurgico di meniscectomia (in associazione con MD-MUSCLE).
- Terapia di mantenimento dopo intervento chirurgico al ginocchio (in associazione con MD-MUSCLE e MD-NEURAL).

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.



CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa a Impatto Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
del proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-LUMBAR

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Hamamelis, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-LUMBAR è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-LUMBAR è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità della articolarietà della zona lombosacrale della colonna vertebrale, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-LUMBAR da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- Migliorare la mobilità lombare.
- Favorire la distensione muscolare della zona lombosacrale.
- Sostenere le strutture muscolari lombari.
- Alleviare il dolore localizzato, il dolore a riposo o causato dal movimento e da vizi posturali.

### Istruzioni per l'uso

Protocollo terapeutico per via periarticolare:

2 trattamenti per le prime 2 settimane; 1 trattamento fino a miglioramento della sintomatologia (in media 8-10 sedute). Patologie croniche: proseguire con 1 trattamento alla settimana per un mese fino a miglioramento della sintomatologia, e successivamente con 1 trattamento al mese, o – secondo necessità – ogni 45-50 giorni.

L'area di applicazione deve essere asettica; introdurre l'ago in prossimità delle articolazioni lombari e lombo-sacrali ad una profondità di 3-4 mm.

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-LUMBAR. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Le lumbalgie richiedono la diagnosi differenziale da ernie del disco, algie secondarie a tumori primitivi o metastatici; dolore riflesso o riferito di origine viscerale.

Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre accesso nell'area di iniezione. TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.

Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.



### Modalità d'uso

MD-LUMBAR può essere utilizzato da solo oppure associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale.

Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto al manifestarsi di dolori acuti, MD-LUMBAR può essere associato a MD-NEURAL, MD-POLY ed a MD-MUSCLE (uno o più di questi).

Inoltre, nei casi in cui si richieda una terapia di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione di rallentamento dell'invecchiamento fisiologico, MD-LUMBAR può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TISSUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Lumbalgia secondaria a degenerazione cartilaginea (osteoartrosi lombare e lombo-sacrale).
- Osteofitosi della colonna lombare.
- Lumbalgia secondaria a trigger points muscolo-tendinei (in associazione con MD-MUSCLE).
- Lumbalgia da vizio posturale (in associazione con MD-NEURAL e MD-MUSCLE).
- Alterazioni meccaniche dell'asse lombare e lombo-sacrale.
- Sindrome dei legamenti spinali lombari e lombo-sacrali.
- Sindrome sacro-iliaca.
- Radicolonevriti dei nervi spinali lombari e lombo-sacrali (in associazione con MD-NEURAL e MD-ISCHIAL).

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa a Impatto Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
del proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-MATRIX

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Acido citrico, Nicotinamide, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-MATRIX è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti connettivi e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-MATRIX è inoltre destinato, per la sua particolare funzione, a rassodare il *layer* connettivo sottocutaneo e microvascolare delle adiposità localizzate e degli esuberi fibro-edemo-geloidi del connettivo, soprattutto di quelli localizzati alla radice delle cosce ed alla zona interna del ginocchio.

MD-MATRIX è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità tramite il rafforzamento del tessuto di sostegno delle articolazioni e della cute e sottocute, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-MATRIX da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- ⇒ Rafforzare i tessuti della matrice extra-cellulare in cui è localizzato il collagene.
- ⇒ Creare una barriera di difesa contro i radicali liberi.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

2 trattamenti per le prime 2 settimane; 1 trattamento fino a miglioramento della sintomatologia (in media 8-10 sedute). Eventualmente si può proseguire con 1 trattamento a settimane alterne per un massimo di 10 settimane. Patologie croniche: proseguire con 1 trattamento alla settimana per un mese fino a miglioramento della sintomatologia, e successivamente con 1 trattamento al mese.

- *Per via intradermica e sottocutanea:* l'area di applicazione deve essere asettica; iniettare l'ago a una profondità di 1-3 mm con microiniezioni da 0,2-0,3 ml in corrispondenza del tessuto da trattare.
- *Per via periarticolare:* l'area di applicazione deve essere asettica; iniettare l'ago in prossimità dell'articolazione a profondità variabili.

#### Modalità di somministrazione

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G, 4 mm.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-MATRIX. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.



### Avvertenze e precauzioni

Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area di iniezione.

TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.

Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.

### Modalità d'uso

MD-MATRIX può essere utilizzato da solo oppure associato a tutti gli altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di creare un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale. Per quanto concerne l'uso per il trattamento delle adiposità localizzate ed il rassodamento del *layer* connettivo sottocutaneo, MD-MATRIX va preferibilmente associato a MD-TISSUE (es. MD-MATRIX 2 flaconcini, MD-TISSUE 1 flaconcino/trattamento). Il dispositivo può essere utilizzato nei pazienti che necessitino di supplementazione di collagene o di trattamento topico anti-invecchiamento.

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIGUALITY

# MD-MUSCLE

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Viola, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-MUSCLE è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-MUSCLE è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità muscolare ed articolare, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-MUSCLE da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- Favorire il rilassamento e la funzionalità muscolare.
- Sostenere le strutture muscolari nei disturbi causati da vizi posturali.
- Migliorare la mobilità delle articolazioni.
- Alleviare il dolore localizzato, o quello causato da movimento e da vizi posturali.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

1-2 trattamenti alla settimana per 10 settimane consecutive.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile intramuscolare (l'area di applicazione deve essere asettica, introdurre l'ago nei muscoli interessati a una profondità di 2-4 mm)*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile intraarticolare*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.

Si consiglia l'applicazione di anestetico locale sulla cute trattata.

- Aghi: sterili da 22 G.
- Siringhe: da 2 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-MUSCLE. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Le mialgie richiedono diagnosi differenziale con nevralgie metameriche, tendiniti, ematomi.

Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area di iniezione. **TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.**



Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.

### Modalità d'uso

MD-MUSCLE può essere utilizzato da solo oppure associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale. Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione anti-invecchiamento, MD-MUSCLE può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TISSUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Terapia del dolore: acuto, subacuto, cronico.
- Trattamento delle zone di dolore riferito (in associazione con MD-NEURAL).
- Trattamento dei trigger points (in associazione con MD-NEURAL).
- Fibromialgia (in associazione con MD-NEURAL).
- Dermatomirosite.

La somministrazione può variare secondo necessità individuale.

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY



# MD-NECK

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Acido silicico, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-NECK è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-NECK è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità della colonna cervicale, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-NECK da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- ⇒ Migliorare la mobilità del tratto cervicale della colonna vertebrale.
- ⇒ Favorire la distensione muscolare della muscolatura cervicale.
- ⇒ Sostenere le strutture muscolari cervicali.
- ⇒ Sostenere le strutture muscolari cervicali in caso di vizi posturali.
- ⇒ Alleviare il dolore della colonna cervicale durante il movimento.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

1-2 trattamenti alla settimana per 10 settimane consecutive.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile periartricolare (l'area di applicazione deve essere asettica; introdurre l'ago ad una profondità di 2-4 mm)*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

I pazienti in terapia anticoagulante o dall'accertata fragilità capillare o affetti da patologie della coagulazione dovrebbero essere tenuti sotto stretta osservazione durante la terapia.

Contiene collagene di origine animale di specie suina.

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Le cervicalgie richiedono la diagnosi differenziale con le discopatie cervicali, algie secondarie a tumori primitivi o metastatici, spondilolistesi. Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento. È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area dell'iniezione. **TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.**

Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.



### Modalità d'uso

MD-NECK può essere utilizzato da solo oppure associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale.

Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto al manifestarsi di dolori acuti, MD-NECK può essere associato a MD-NEURAL, MD-POLY ed a MD-MUSCLE (uno o più di questi).

Inoltre nei casi in cui si richieda una terapia di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione di rallentamento dell'invecchiamento fisiologico, MD-NECK può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TISSUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Cervicalgia secondaria a degenerazione cartilaginea (osteoartrosi cervicale, in associazione con MD-POLY).
- Cervicalgia secondaria a trigger points muscolari (in associazione con MD-MUSCLE).
- Torcicollo (in associazione con MD-NEURAL).
- Cervicalgia comune (in associazione con MD-NEURAL e MD-MUSCLE).
- Colpo di frusta (in associazione con MD-NEURAL e MD-MUSCLE).
- Cervicalgia da vizi posturali (in associazione con MD-NEURAL e MD-MUSCLE).
- Alterazioni dell'asse della colonna (sindrome delle faccette articolari) (in associazione con MD-NEURAL).
- Sindrome dei legamenti spinali cervicali (in associazione con MD-NEURAL).
- Radicolonevriti cervicali (in associazione con MD-NEURAL).

La somministrazione può variare secondo necessità individuale.

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa e Impegno Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
del proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-NEURAL

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Colocynthis, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-NEURAL è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-NEURAL è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità articolare, specificamente nei disturbi da vizi posturali, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-NEURAL da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

1-2 trattamenti alla settimana per 10 settimane consecutive.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile periarticolare (l'area di applicazione deve essere asettica, introdurre l'ago nell'articolazione ad una profondità di 2-4 mm)*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile intraarticolare*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.

Si consiglia l'applicazione di anestetico locale sulla cute trattata.

- Aghi: sterili da 22 G.
- Siringhe: da 2 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-NEURAL. Contiene collagene di origine animale di specie suina.

I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Le nevralgie somatiche richiedono la diagnosi differenziale con il dolore viscerale, dolore da tumore primitivo o metastatico. Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area di iniezione. **TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.**

Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.



### Modalità d'uso

MD-NEURAL può essere utilizzato da solo oppure associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale. Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione anti-invecchiamento, MD-NEURAL può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TISSUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Brachialgia (in associazione con MD-NECK).
- Nevralgia del nervo brachiale secondaria a sindromi da intrappolamento cervicale (in associazione con MD-NECK).
- Nevralgia intercostale persistente (in associazione con MD-THORACIC).
- Nevralgia postoperatoria (in associazione con MD-THORACIC o MD-LUMBAR).
- Nevralgia facciale atipica (in associazione con MD-NECK).
- Nevralgia del trigemino (in associazione con MD-NECK).
- Dolore dell'articolazione temporo-mandibolare (in associazione con MD-NECK).
- Radicolonevriti dei nervi spinali cervicali, dorsali, lombari e sacrali (rispettivamente in associazione con MD-NECK, MD-THORACIC, MD-LUMBAR e MD-ISCHIAL).

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa a Impatto Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
del proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-POLY

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Drosiera, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-POLY è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-POLY è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità della colonna vertebrale e delle grandi articolazioni, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-POLY da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- ⇒ Migliorare la mobilità articolare.
- ⇒ Favorire la distensione muscolare.
- ⇒ Sostenere le strutture muscolari nei disturbi da vizi posturali.
- ⇒ Alleviare il dolore localizzato, o il dolore provocato dal movimento articolare o da vizi posturali.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

1-2 trattamenti alla settimana per 10 settimane consecutive.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile periarticolare (l'area di applicazione deve essere asettica; introdurre l'ago in prossimità dell'articolazione ad una profondità di 3-6 mm)*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile intraarticolare*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.

Si consiglia l'applicazione di anestetico locale sulla cute trattata.

- Aghi: sterili da 22 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Le artralgie richiedono la diagnosi differenziale con patologie virali artralgiche acute o subacute, algie secondarie a sovrappeso, iperuricemia e gotta. Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascessi nell'area dell'iniezione.

TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.



Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.

### Modalità d'uso

MD-POLY può essere utilizzato da solo oppure associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale. Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione anti-invecchiamento, MD-POLY può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TISSUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Artrite reumatoide delle piccole articolazioni di mano e piede (in associazione con MD-SMALL JOINTS).
- Algia aspecifica diffusa (in associazione con MD-NECK e MD-NEURAL).
- Sindrome costo-sternale (in associazione con MD-NEURAL).
- Poliartrite cronica secondaria a malattie autoimmuni (per es.: Lupus erithematosus systemicus) (nel caso in cui prevalga l'aspetto nevralgico, in associazione con MD-NEURAL; nel caso in cui prevalga l'aspetto muscolare in associazione con MD-MUSCLE).
- Sindrome "delle ossa rotte" (nel caso in cui prevalga l'aspetto nevralgico, in associazione con MD-NEURAL; nel caso in cui prevalga l'algia muscolare in associazione con MD-MUSCLE).
- Dolore articolare secondario a malattia virale (in associazione con altro dispositivo medico Guna a base di Collagene dell'articolazione interessata).
- Dolore articolare secondario a tumori (leucemia cronica, mieloma multiplo) (in associazione con altro dispositivo medico Guna a base di Collagene dell'articolazione interessata).

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa a Impatto Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
del proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-SHOULDER

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Iris, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-SHOULDER è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-SHOULDER è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità articolare della spalla e dell'arto superiore, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-SHOULDER da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- Migliorare la mobilità dell'articolazione della spalla e dell'arto superiore.
- Favorire la distensione muscolare.
- Sostenere le strutture muscolari.
- Alleviare il dolore localizzato e quello causato dal movimento.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

1-2 trattamenti alla settimana per 10 settimane consecutive.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile periarticolare (l'area di applicazione deve essere asettica; introdurre l'ago in prossimità dell'articolazione ad una profondità di 2-4 mm)*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile intraarticolare*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.

Si consiglia l'applicazione di anestetico locale sulla cute trattata.

- Aghi: sterili da 22 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-SHOULDER. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Le algie a carico della spalla richiedono la diagnosi differenziale con la sindrome cervicale cronica, cardiopatia ischemica (acuta/cronica, solo per spalla sinistra), colecistite/colelitiasi (solo per spalla destra), cervico-brachialgia, trigger point muscolare del muscolo trapezio.

Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area dell'iniezione. **TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.**



**Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.**

### Modalità d'uso

MD-SHOULDER può essere utilizzato da solo oppure associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale. Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto al manifestarsi di dolori acuti, MD-SHOULDER può essere associato a MD-NEURAL, MD-POLY ed a MD-MUSCLE (uno o più di questi).

Inoltre nei casi in cui si richieda una terapia di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione di rallentamento dell'invecchiamento fisiologico, MD-SHOULDER può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TISSUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Periartrite scapolo-omerale (in associazione con MD-POLY).
- Sindrome della cuffia dei rotatori (in associazione con MD-MUSCLE).
- Sindrome spalla-braccio (in associazione con MD-NEURAL e MD-MUSCLE).
- Spalla "ghiacciata" (in associazione con MD-MUSCLE).
- Spalla dolorosa secondaria a lussazione (terapia post-riduzione, in associazione con MD-NEURAL).
- Epicondilitie (in associazione con MD-NEURAL e MD-POLY).

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

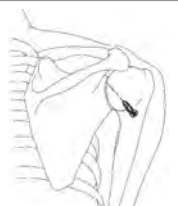
Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.



Treatment of the anterior part. The patient's hand is supported on the thigh, while the shoulder muscles are relaxed. The glenohumeral joint can be palpated with the fingers between the coracoid process and the head of the humerus. Since the shoulder is rotated inward, the head of the humerus can be palpated by rotating it inward and perceiving the space between the coracoid process and the head of the humerus. Introduce a 22 G needle laterally to the coracoid process. Direct the needle into the articular space.

Spalla – Trattamento iniettivo intraarticolare, parte anteriore

Treatment of the posterior part. The posterior part of the shoulder joint can be identified by rotating the patient's arm. This position can be obtained by supporting the patient's hand on the ipsilateral side of the shoulder. The head of the humerus can be palpated posteriorly on the acromion, while the shoulder is rotated. Introduce a 22 G needle 1 cm inferiorly to the posterior part of the acromion and direct it forward and medially.



CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema di gestione qualità UNI CEI EN ISO 13485:2016 CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-SMALL JOINTS

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Viola, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-SMALL JOINTS è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-SMALL JOINTS è un dispositivo medico utile a migliorare la mobilità delle piccole articolazioni (come quelle della mano, del piede e della caviglia), il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-SMALL JOINTS da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- ⇒ Migliorare la mobilità delle piccole articolazioni della mano, del piede e della caviglia.
- ⇒ Favorire la distensione muscolare.
- ⇒ Sostenere le strutture muscolari.
- ⇒ Alleviare il dolore localizzato e quello causato dal movimento articolare.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

1 trattamento alla settimana per 10 settimane consecutive.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile periarticolare (l'area di applicazione deve essere asettica; introdurre l'ago ad una profondità di 2-4 mm)*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile intraarticolare*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.

Si consiglia l'applicazione di anestetico locale sulla cute trattata.

- Aghi: sterili da 22 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Trattamento intraarticolare della caviglia

Le articolazioni del piede possono essere trattate mediante iniezioni intraarticolari. Questo trattamento è applicabile anche all'articolazione tibio-tarsica. Per quanto riguarda l'applicazione mediale o laterale, flettere il piede di circa 45 gradi.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-SMALL JOINTS. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Le algie alle mani, ai piedi ed alle piccole articolazioni richiedono diagnosi differenziale con nevralgie primarie, algie post-traumatiche, algie secondarie a fratture ossee recenti o pregresse.



Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento. È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascessi nell'area dell'iniezione. **TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.**

Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.

### Modalità d'uso

MD-SMALL JOINTS può essere utilizzato da solo oppure può essere associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale.

Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto al manifestarsi di dolori acuti, MD-SMALL JOINTS può essere associato a MD-NEURAL, MD-POLY ed a MD-MUSCLE (uno o più di questi).

Inoltre, nei casi in cui si richieda una terapia di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione di rallentamento dell'invecchiamento fisiologico, MD-SMALL JOINTS può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TISSUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Osteoartrite delle dita della mano.
- Rizoartrosi del pollice (Malattia di Forestier).
- Artralgia da alluce valgo.
- Sindrome del tunnel carpale (in associazione con MD-NEURAL).
- Malattia di De Quervain (in associazione con MD-NEURAL).
- Metatarsalgia.
- Metatarsalgia associata a neuroma di Morton (in associazione con MD-NEURAL).
- Artrite reumatoide della mano e del piede (in associazione con MD-POLY).
- Tendinopatia della mano e del piede secondaria a prolungata immobilizzazione.

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa a Impatto Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
del proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-THORACIC

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Cimicifuga, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-THORACIC è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-THORACIC è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità delle vertebre toraciche, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-THORACIC da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- ⇒ Migliorare la mobilità del tratto toracico della colonna vertebrale.
- ⇒ Favorire la distensione muscolare.
- ⇒ Sostenere le strutture muscolari nei disturbi da vizi posturali.
- ⇒ Alleviare il dolore localizzato e quello causato dal movimento e dai vizi posturali.

### Istruzioni per l'uso

Protocollo terapeutico per via periarticolare:

2 trattamenti per le prime 2 settimane; successivamente 1 trattamento fino a miglioramento della sintomatologia (in media 8-10 sedute). Per patologie croniche: proseguire con 1 trattamento alla settimana per un mese fino a miglioramento della sintomatologia, e successivamente con 1 trattamento al mese.

L'area di applicazione deve essere asettica; introdurre l'ago in prossimità delle articolazioni ad una profondità di 2-4 mm.

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-THORACIC. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Le dorsalgie richiedono la diagnosi differenziale con algie secondarie a tumori primitivi o metastatici; dolore riflesso e riferito a partenza viscerale. Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area dell'iniezione. TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.

Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.



### Modalità d'uso

MD-THORACIC può essere utilizzato da solo oppure associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale.

Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto al manifestarsi di dolori acuti, MD-THORACIC può essere associato a MD-NEURAL, MD-POLY ed a MD-MUSCLE (uno o più di questi).

Inoltre, nei casi in cui si richieda una terapia di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione di rallentamento dell'invecchiamento fisiologico, MD-THORACIC può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TISSUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Dorsalgie secondarie a disturbi degenerativi delle cartilagini della colonna vertebrale dorsale (osteoartrite dorsale) (in associazione con MD-POLY).
- Dorsalgie secondarie a scoliosi (in associazione con MD-MUSCLE e MD-NEURAL).
- Dorsalgie secondarie a trigger point dei muscoli del dorso (in associazione con MD-MUSCLE).
- Algie secondarie a osteofitosi della colonna dorsale (in associazione con MD-NEURAL).
- Dorsalgie secondarie a osteoporosi (in associazione con MD-NEURAL e MD-MUSCLE).
- Alterazioni dell'asse della colonna (sindrome delle faccette articolari costo-vertebrali) (in associazione con MD-NEURAL).
- Sindrome dei legamenti spinali dorsali (in associazione con MD-NEURAL).
- Radicolonevriti dei nervi spinali dorsali (in associazione con MD-NEURAL).

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa a Impatto Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
del proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-TISSUE

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Acido ascorbico, Gluconato di Magnesio, Piridossina cloridrato, Riboflavina, Tiamina cloridrato, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-TISSUE è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-TISSUE è inoltre destinato, per la sua particolare funzione, a contenere il deterioramento fisiologico della cute e del tessuto connettivo sottocutaneo e controbilanciare gli effetti dovuti al chrono-ageing e al foto-ageing, come:

- trattamento topico anti-invecchiamento
- rughe del viso e del collo
- rassodamento del layer connettivo sottocutaneo e perivascolare del viso e del collo
- alterazione del trofismo del tessuto connettivo del viso e del collo da inquinanti esogeni/dismetabolismi.

MD-TISSUE è un dispositivo medico utile per facilitare la mobilità, contrastando il fisiologico invecchiamento del tessuto connettivo, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-TISSUE da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- ⇒ Creare una barriera di difesa contro i radicali liberi.
- ⇒ Contrastare il fisiologico invecchiamento del tessuto connettivo.
- ⇒ Alleviare il dolore localizzato causato dal movimento.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

2 trattamenti per le prime 2 settimane, 1 trattamento fino a miglioramento della sintomatologia (in media 8-10 sedute). Eventualmente si può proseguire con 1 trattamento a settimane alterne per un massimo di 10 sedute. Patologie croniche: proseguire con 1 trattamento alla settimana per un mese fino a miglioramento della sintomatologia, e successivamente con 1 trattamento al mese.

- *Per via intradermica:* l'area di applicazione deve essere asettica; *Microiniezioni:* introdurre l'ago ad una profondità di 1-3 mm, effettuare microiniezioni da 0,2 ml – 0,3 ml in corrispondenza del tessuto da trattare.

*Tunnellizzazione:* 0,3 ml si applicano lungo la ruga tramite la tecnica della tunnellizzazione. Inserire l'ago quasi tangenziale per tutta la lunghezza della zona, quindi iniettare e contemporaneamente ritirare l'ago, mentre si applica a ventaglio il prodotto.

- *Per via periarticolare:* l'area di applicazione deve essere asettica, introdurre l'ago perpendicolarmente al piano cutaneo ad una profondità di 2-4 mm, effettuare microiniezioni da 0,3-0,5 ml.

#### Modalità di somministrazione

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi per microiniezione: sterili da 27 G, 4 mm.
- Aghi per tunnellizzazione: sterili da 30 G, 13 mm.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.



### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-TISSUE. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area di iniezione.

TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.

Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.

### Modalità d'uso

MD-TISSUE può essere utilizzato solo oppure associato a tutti gli altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di creare un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale.

Per quanto concerne l'uso per il trattamento delle rughe del viso e collo e il rassodamento del layer connettivo sottocutaneo, MD-TISSUE va preferibilmente associato a MD-MATRIX (es. MD-TISSUE 2 flaconcini, MD-MATRIX 1 flaconcino/trattamento).

Il dispositivo può essere utilizzato nei pazienti che necessino di una supplementazione di collagene o di trattamento topico anti-invecchiamento.

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema di gestione qualità UNI CEI EN ISO 13485:2016 CERTIFICATO DA CERTIQUALITY



N. Zurita Uroz

**SINTESI**

La tendinite calcifica del sovraspinato è un ottimo esempio di lesione da trattare con un dispositivo a base di collagene.

Si tratta infatti di una metaplasia per conversione delle fibre di collagene in cristalli di calcio.

– Per tale ragione riteniamo che questo dispositivo a base di collagene sia indicato per il suo trattamento.

Nel nostro studio abbiamo usato un campione di 10 pazienti con tendinite calcifica macroscopica del sovraspinato, facilmente diagnosticabile mediante una semplice radiografia.

Abbiamo definito un protocollo che prevedeva un'iniezione settimanale per 4 settimane consecutive, poiché riteniamo che questa sia la dose minima necessaria per ottenere un effetto terapeutico.

Per quanto riguarda i risultati clinici, utilizzando la scala VAS, abbiamo potuto dimostrare un miglioramento medio del dolore di 6,2 punti.

Per quanto riguarda la scala di Constant, abbiamo riscontrato una differenza media di 64,8 punti, indicativa di un miglioramento funzionale molto importante.

Un'iniezione settimanale per 4 settimane consecutive, eseguita sotto guida ecografica nell'area interessata, ha consentito di ottenere buoni risultati, secondo la nostra esperienza, in termini di sollievo dal dolore, miglioramento funzionale e, in 3 casi, riduzione delle dimensioni delle calcificazioni.

**PAROLE CHIAVE**

TENDINITE CALCIFICA DEL SOVRASPINATO, COLLAGEN MEDICAL DEVICE, GUNA COLLAGEN MD-SHOULDER

# INFILTRAZIONI DI COLLAGEN MEDICAL DEVICE NELLE PATOLOGIE DELLA SPALLA: TENDINITE CALCIFICA DEL SOVRASPINATO

## INTRODUZIONE

L'anisotropia è una proprietà meccanica del collagene.

– Si tratta della *capacità* delle sue fibre di propagare forze tensili verso un'unica direzione specifica.

Una formazione e una distribuzione ottimali delle fibre di collagene non sono essenziali solo per l'integrità e la funzionalità strutturale del tessuto, ma rivestono un ruolo centrale anche nella trasmissione delle forze tensili ai fibroblasti dispersi nella matrice, e sono responsabili della deposizione del collagene stesso.

Un buon esempio di tutte le caratteristiche sopra descritte è rappresentato dai tendini.

Durante il processo di guarigione tendinea, si verifica un'alterazione della normale struttura e disposizione delle fibre di collagene.

Tali alterazioni strutturali inducono a loro volta un'alterazione dell'anisotropia e, di conseguenza, dei meccanismi di riparazione dei tendini stessi (1,2).

In questo contesto, il trattamento con collagene iniettabile riattiva la *capacità* dei fibroblasti di sintetizzare nuovo collagene per ripristinare le proprietà anisotropiche e rimette in funzione i meccanismi di riparazione e il rimodellamento del tessuto connettivo danneggiato.

La **tendinite calcifica del sovraspinato** è probabilmente la migliore espressione di alterazione della struttura del collagene in un tendine e, forse, uno dei principali campi di applicazione di un dispositivo medico a base di collagene.

– Ci siamo pertanto posti l'obiettivo di valutare l'effetto terapeutico dei dispositivi medici iniettabili a base di collagene nel trattamento di questa patologia.

## MATERIALI E METODI

Abbiamo analizzato un gruppo di **10 pazienti** affetti da **tendinite calcifica del sovraspinato**.

Il campione comprendeva soggetti dai 35 ai 45 anni di età, di sesso maschile e femminile. Per la valutazione dei risultati ci siamo avvalsi di due scale:

- la scala visuo-analogica (VAS), una scala per la valutazione soggettiva del dolore;
- la scala di Constant, che misura la funzionalità della spalla in relazione a 4 parametri:







- Dolore
- Capacità funzionale
- Mobilità
- Forza

La valutazione è stata condotta prima del trattamento e 2 settimane dopo la fine dell'ultima iniezione.

Abbiamo inoltre condotto esami di diagnostica per immagini prima del trattamento e 2 settimane dopo l'ultima iniezione. Nello specifico, i pazienti sono stati sottoposti a:

- Radiografia
- Ecografia
- Risonanza magnetica (RM)

Nel presente studio, abbiamo utilizzato **Guna Collagen MD-Shoulder** applicando il seguente protocollo: 1 iniezione settimanale per 4 settimane consecutive.

Tutte le iniezioni sono state eseguite sotto guida ecografica.

## RISULTATI

Abbiamo pianificato il nostro studio basandoci su tre tipi di risultati:

- Risultati clinici
- Risultati funzionali
- Risultati meccanici

Prima del trattamento	8,9
Dopo il trattamento	2,7
Differenza	6,2

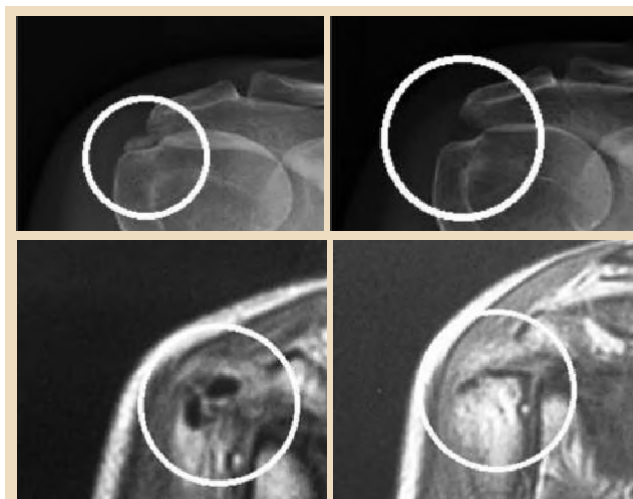
**TAB.1**

Scala VAS.

Prima del trattamento	28,3
Dopo il trattamento	93,1
Differenza	64,8

**TAB.2**

Scala di Constant.



**FIG.1**

Studio radiografico prima e dopo il trattamento con Collagen MD-Shoulder iniettabile.

**FIG.2**

Studio RM prima e dopo il trattamento con Collagen MD-Shoulder iniettabile.

Per quanto riguarda i **risultati clinici**, utilizzando la scala VAS, abbiamo potuto dimostrare un miglioramento medio del dolore di **6,2** punti, come evidenziato nella **Tabella 1**.

Per quanto riguarda la scala di Constant, abbiamo riscontrato una differenza media di **64,8** punti, indicativa di un **miglioramento funzionale molto importante** (**Tabella 2**).

– In termini di risultati macroscopici, dopo il trattamento con Collagen MD-Shoulder iniettabile abbiamo osservato una riduzione e persino la scomparsa delle calcificazioni: oltre a un risultato di tipo biologico, abbiamo pertanto ottenuto anche un effetto di trascinamento meccanico (**Figure 1, 2**).

## DISCUSSIONE

La tendinite calcifica del sovraspinato è un ottimo esempio di lesione da trattare con un dispositivo a base di collagene.

Si tratta infatti di una metaplasia per conversione delle fibre di collagene in cristalli di calcio.

– Per tale ragione riteniamo che questo dispositivo a base di collagene sia indicato per il suo trattamento.

Nel nostro studio abbiamo usato un campione di 10 pazienti con tendinite calcifica macroscopica del sovraspinato, facilmente diagnosticabile mediante una semplice radiografia.

Abbiamo definito un protocollo che prevedeva un'iniezione settimanale per 4 settimane consecutive, poiché riteniamo che questa sia la dose minima necessaria per ottenere un effetto terapeutico.

Siamo convinti che sia necessario usare l'ecografia per individuare l'area corretta da trattare.

È importante valutare sia l'utilità delle terapie convenzionali per questo tipo di patologia, sia i metodi di trattamento diversi attualmente disponibili e le opportunità offerte dal collagene.

In tale panorama, i FANS non sono efficaci per il trattamento delle tendinopatie croniche a causa della scarsa presenza della componente infiammatoria.

Possono inoltre causare danni durante la fase di guarigione, poiché inibiscono la sintesi di collagene (3).

Rispetto ad altri trattamenti, le iniezioni di corticosteroidi riducono il dolore nel breve termine, ma questo effetto viene meno nel medio e nel lungo periodo. Inoltre, la risposta alle iniezioni non va generalizzata per via degli effetti variabili in base alle sedi interessate dalla tendinopatia (4).



In un altro studio, i benefici ottenuti con le iniezioni di acido ialuronico non sono stati convincenti se confrontati con quelli delle iniezioni di corticosteroidi o placebo.

Le iniezioni di corticosteroidi hanno determinato una significativa riduzione del dolore nel breve termine (3-12 settimane), ma nel lungo periodo le iniezioni di placebo hanno prodotto i risultati migliori (5).

Alcuni studi clinici dimostrano che il collagene e l'acido ialuronico iniettabili esercitano effetti clinici simili, secondo una valutazione effettuata con più misure di esito.

Il dispositivo a base di collagene, ad esempio, è risultato efficace sui sintomi dell'osteoartrosi per 6 mesi dopo un ciclo di 5 iniezioni settimanali e ha mostrato un'efficacia pari a quella dell'acido ialuronico di riferimento (6).

Come descritto in precedenza, sulla base della nostra esperienza, abbiamo ottenuto risultati promettenti in termini di sollievo dal dolore, miglioramento funzionale della spalla e capacità meccanica di sciogliere i cristalli di calcio.

## CONCLUSIONI

Abbiamo applicato un regime di trattamento con collagene iniettabile per la tendinite calcifica del sovraspinato, attenendoci al protocollo indicato di seguito.

Un'iniezione settimanale per 4 settimane consecutive, eseguita sotto guida ecografica nell'area interessata, ha consentito di ottenere buoni risultati, secondo la nostra esperienza, in termini di sollievo dal dolore, miglioramento funzionale e, in 3 casi, riduzione delle dimensioni delle calcificazioni.

– Al momento è necessario intensificare le ricerche scientifiche sugli effetti del trattamento con collagene iniettabile al fine di stabilire la validità scientifica di questo trattamento.

## Bibliografia

1. Fung D.T., Sereysky J.B., Basta-Pjaric J. *et Al.* - Second harmonic generation imaging and Fourier transformspectral analysis reveal damage in fatigue-loaded tendons. *Ann Biomed Eng.* **2010**. May; 38(5):1741-51.  
- Friedrichs J., Taubenberger A., Franz C.M. *et Al.* - Cellular remodelling of individual collagen fibrils visualized by time-lapse AFM. *J Mol Biol.* **2007** Sep 21; 372 (3):594-607.
2. Christensen B., Dandanell S., Kjaer M. *et Al.* - Effect of anti-inflammatory medication on the running-induced rise in patella tendon collagen synthesis in humans. *Journal of Applied Physiology* **2011**.Jan; 110(1):137-141
3. Coombes B.K., Bisset L., Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *The Lancet* **2010**. Nov 20; 376:1751-67.
4. Penning L.I.F., de Bie R.A., Walenkamp G. The effectiveness of injections of hyaluronic acid or corticosteroid in patients with subacromial impingement. A three-arm randomised controlled trial. *JBJS (Br)* **2012**. Aug 29.
5. Martin Martin L.S., Massafra U., Bizzi E. *et Al.* - 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").*BMC Musculoskeletal Disorders* (**2016**) 17:94.

Articolo presentato in occasione del 1° Congresso internazionale "Collagen in musculoskeletal system disorders. A journey through pain relief, tissue repair, and functional recovery". Milano, 19 novembre 2016.

### autore

**Dr. Nestor Zurita Uroz, MD**

- Specialista in Ortopedia e Traumatologia
- Servizi medici, Regia Federazione Spagnola di Nuoto
- Hospital IMED  
Calle Max Planck, 3  
03203 Elche, Alicante, Spagna



## CASE REPORT

# Use of injectable collagen in partial-thickness tears of the supraspinatus tendon: a case report

Bruno Corrado<sup>1,\*</sup>, Ilenia Bonini<sup>1</sup>, Vincenzo Alessio Chirico<sup>1</sup>, Nicola Rosano<sup>2</sup> and Pietro Gisonni<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Public Health, University Federico II of Naples, 80131 Naples, Italy, <sup>2</sup>Department of Advanced Biomedical Sciences, University Federico II of Naples, 80131 Naples, Italy

\*Correspondence address: Department of Public Health, University Federico II of Naples, Italy, Via S. Pansini n.5, 80131 Naples, Italy. Tel: +390817462796; Fax: +390817462881; E-mail: bruno.corrado@unina.it

## Abstract

Management of partial-thickness rotator cuff tears is actually controversial. We treated a patient with a partial-thickness tear of the supraspinatus tendon by a series of four type I porcine collagen ultrasound-guided injections, at weekly intervals. At the same time the patient underwent physical therapy, consisting of motor re-education and proprioceptive exercises. The patient was assessed before the treatment and up to 18 months after the last injection by the Constant–Murley score, the Disability of Arm, Shoulder and Hand questionnaire and ultrasonography. Shoulder pain and functional limitation progressively improved and they almost completely disappeared at the last follow-up. Ultrasonography showed a gradual healing of the partial-thickness tear and a regeneration of the tendon structure. This is the first study on ultrasound-guided injections of type I porcine collagen for the treatment of partial-thickness rotator cuff tears. Future research should confirm the excellent result achieved in this case report.

## INTRODUCTION

Partial-thickness rotator cuff tear (PTRCT) is one of the most common shoulder injuries [1]. The supraspinatus (SSP) tendon is the most affected in PTRCTs [1]. The treatment of PTRCTs remains disputed; non-operative treatment is the first approach [2]. Many injectable therapies have been proposed in the last years with controversial effectiveness [3]. According to literature, this is the first study on ultrasound (US)-guided injections of type I porcine collagen for the treatment of PTRCTs.

## CASE REPORT

In March 2018, a 55-year-old right-handed housewife came to the Physical Medicine and Rehabilitation Practice complaining of pain and functional limitation in the left shoulder, lasting 2 months. She didn't report neither systemic or genetic disorders, nor previous traumas or surgical interventions and nor allergies or intolerances. She suffered from hypothyroidism

and she was in treatment with sodium levothyroxine. She didn't smoke. She was habitually practising free-body gymnastics twice a week. She had already treated the shoulder pain with rest, non-steroidal anti-inflammatory drugs and physical therapy, without improvements.

Based on physical examination we suspected left SSP tendon involvement. We excluded glenohumeral osteoarthritis by X-rays. Shoulder ultrasonography, performed by a radiologist with >20 years of experience in skeletal muscle US, revealed a partial-thickness tear of the articular surface of the SSP tendon (Grade II according to Ellman classification). We decided to treat the patient with a series of four US-guided intratendinous injections of 2-ml porcine type I collagen at weekly intervals in combination with physical therapy. After a full and clear description of the study, the patient was invited to sign the informed consent.

Injections were performed by a single doctor with >10 years of experience using an anterior approach. The patient was seated on a chair with the arm in internal rotation in order to expose as much of the SSP tendon as possible. This position was

†, <https://orcid.org/0000-0003-0990-3428>

Received: July 28, 2020; Revised: September 8, 2020; Accepted: September 21, 2020

Published by Oxford University Press and JSCR Publishing Ltd. All rights reserved. © The Author(s) 2020.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

For commercial re-use, please contact [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com)



Table 1: CM score and DASH questionnaire values

	T0	T1	T2	T3	T4
CM score	47	52	77	84	97
DASH score	57	48	36	34	4

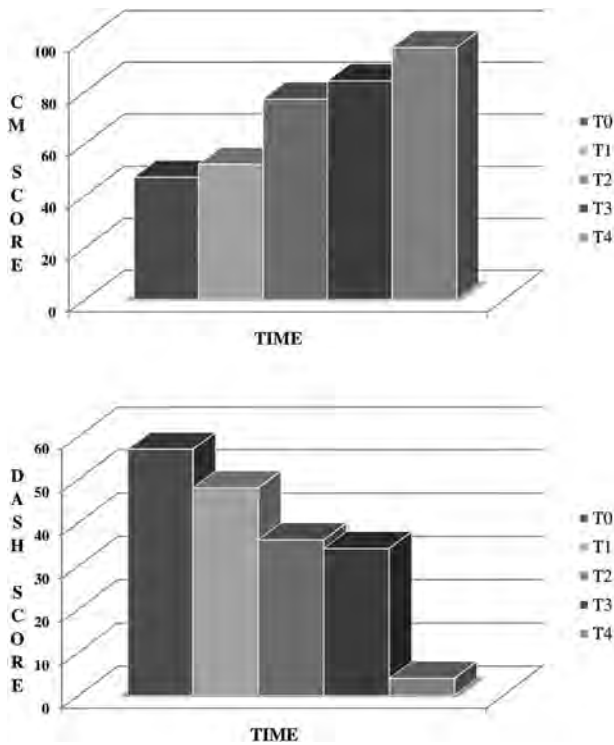


Figure 1: Outcome measures of the CM score and the DASH questionnaire over the time.

best achieved by placing the patient's arm behind her back. A 22-gauge needle was directed towards the tear of the SSP tendon as guided by US until the tip of the needle was seen in the correct position and then the collagen was injected slowly.

Physiokinesitherapy was performed starting from the first injection and during 4 weeks, three times a week, 30 minutes per session and consisted of motor re-education and proprioceptive exercises, with the aim to recover range of motion and strength of the shoulder.

The patient was evaluated at the time of enrolment (T0), right before the third injection (T1), and 1 month (T2), 3 months (T3) and 18 months (T4) after the last injection by means of the Constant-Murley (CM) score and the Disability of the Arm, Shoulder and Hand (DASH) questionnaire. Clinical data are reported in Table 1 and their trends illustrated in Figure 1.

US assessment was performed at T0, T3 and T4 by the same expert radiologist. As shown in Fig. 2, longitudinal US of the SSP tendon at T0 showed a well-defined hypoechoic area, indicating partial-thickness tear of the articular surface of the tendon, without retraction (Grade II according to Ellman classification). Three months following the last injection, the partial-thickness tear became smaller and less defined (Grade I according to Ellman classification). Eventually, the T4 US assessment no longer showed tear within the tendon, which in addition appeared quite regular and isoechoic.

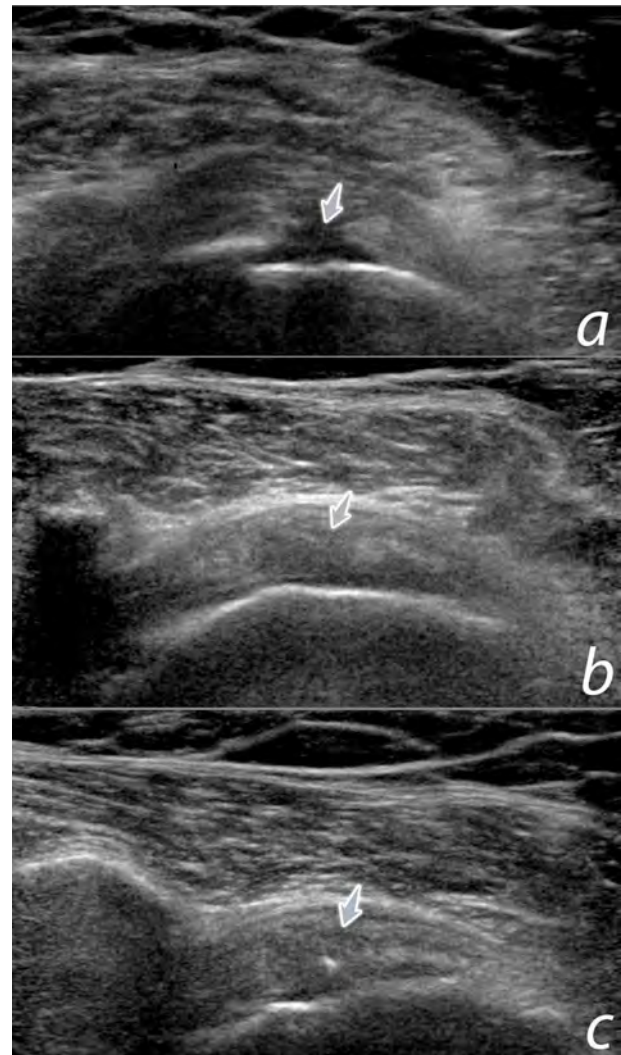


Figure 2: US assessment of the SSP tendon across multiple follow-up intervals. (a) Longitudinal US of the SSP tendon at T0 showed a well-defined partial-thickness tear of the articular surface of the tendon, without retraction (arrow). (b) Three months following the last injection, the partial-thickness tear became smaller and less defined (arrow). (c) At 18-month follow-up, the tendon looked quite regular and isoechoic, without any sign of tear (arrow).

The patient was totally compliant, following all the appointments given. No adverse events have been described after collagen injections.

## DISCUSSION

According to literature, the diagnostic sensitivity and specificity of shoulder US on rotator cuff tear detection has a range of 46–95% and 50–95%, respectively [4]. The variability is highly correlated with the level of experience of the operator and the patterns of the rotator cuff tears [4].

Non-operative treatment is the first approach to PTRCTs, and surgical option has to be considered when the conservative treatment has not effect within the first 6–12 weeks [2]. Physical therapy is the first-line treatment [5]. Rest from exacerbating activity, especially repetitive overhead activity and heavy lifting, can improve the pain component. Cortisone injections may be helpful in alleviating pain in conjunction with physical therapy but offer only short-term effects [3].



Different injectable therapies have been proposed in the past years for the treatment of PRTCTs (e.g. hyaluronic acid, platelet-rich plasma, prolotherapy), but they have achieved controversial effectiveness according to literature [3].

We have decided to treat the PTRCT of our patient with type I collagen injections on the base of (i) the positive effect proved by injectable collagen on the tendon structure of cultured tenocytes [6]; (ii) the good results achieved by collagen patches implanted arthroscopically in the treatment of large and massive RC tears [7] and (iii) the promising outcomes of collagen injections in the treatment of epicondylitis and SSP tendinopathy without tears [8, 9]. Studies of degenerative tendons have found a small but significant decrease in the total collagen content and an increased proportion of collagen type III relative to collagen type I. The increase in the collagen type III to collagen type I ratio was consistent with smaller, less organized and weaker tendons.

This case report has one main limitation: the patient was not previously treated with other injective therapies; so, we cannot state that the positive effect on the PTRCT is certainly due to type I porcine collagen only. It is well known indeed that tendon needling is able to disrupt the chronic degenerative process of tendinopathies favouring localized bleeding and fibroblastic proliferation [10]. However, no data exist on the benefits of tendon needling as a stand-alone treatment for tendon tears.

In conclusion, the tear healing, the improvement in the tendon structure, the clinical and functional positive outcomes and the absence of side effects allow us to propose collagen injections as a valid option for the treatment of PTRCTs. A regenerative effect of collagen injections on tendon structure may be assumed to account the results achieved. More studies are needed to confirm these findings.

#### CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

None declared.

#### ETHICAL APPROVAL

No approval was required.

#### CONSENT

An informed patient consent has been completed and it is held by the treating institution.

#### GUARANTOR

Bruno Corrado.

#### REFERENCES

1. Matthewson G, Beach CJ, Nelson AA, et al. Partial Thickness Rotator Cuff Tears: Current Concepts. *Adv Orthop* 2015;2015:458786. doi: [10.1155/2015/458786](https://doi.org/10.1155/2015/458786).
2. Ryösa A, Laimi K, Äärimala V, Lehtimäki K, Kukkonen J, Saltychev M. Surgery or conservative treatment for rotator cuff tear: a meta-analysis. *Disabil Rehabil*. 2017;39:1357–63. doi: [10.1080/09638288.2016.1198431](https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1198431).
3. Lin MT, Chiang CF, Wu CH, Huang YT, Tu YK, Wang TG. Comparative effectiveness of injection therapies in rotator cuff tendinopathy: a systematic review, pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil* 2019;100:336–49.e15. doi: [10.1016/j.apmr.2018.06.028](https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.06.028).
4. Chang RF, Lee CC, Lo CM. Quantitative diagnosis of rotator cuff tears based on sonographic pattern recognition. *PLoS One*. 2019;14:e0212741. doi: [10.1371/journal.pone.0212741](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212741).
5. Edwards P, Ebert J, Joss B, Bhabra G, Ackland T, Wang A. Exercise rehabilitation in the non-operative management of rotator cuff tears: a review of the literature. *Int J Sports Phys Ther*. 2016;11:279–301.
6. Randelli F, Menon A, Giai Via A, Mazzoleni MG, Sciancalepore F, Brioschi M, et al. Effect of a collagen-based compound on morpho-functional properties of cultured human tenocytes. *Cells*. 2018;7:246. doi: [10.3390/cells7120246](https://doi.org/10.3390/cells7120246).
7. Thon SG, O'Malley L 2nd, O'Brien MJ, Savoie FH 3rd. Evaluation of healing rates and safety with a bioinductive collagen patch for large and massive rotator cuff tears: 2-year safety and clinical outcomes. *Am J Sports Med*. 2019;47:1901–1908. doi: [10.1177/0363546519850795](https://doi.org/10.1177/0363546519850795)
8. Corrado B, Mazzuocollo G, Liguori L, Chirico VA, Costanzo M, Bonini I, et al. Treatment of lateral epicondylitis with collagen injections: a pilot study. *MLTJ* 2019;9:584–9. doi: [10.32098/mltj.04.2019.14](https://doi.org/10.32098/mltj.04.2019.14).
9. Corrado B, Bonini I, Chirico VA, Filippini E, Liguori L, Magliulo G, et al. Ultrasound-guided collagen injections in the treatment of supraspinatus tendinopathy: a case series pilot study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34:33–9.
10. Krey D, Borchers J, McCamey K. Tendon needling for treatment of tendinopathy: a systematic review. *Phys Sportsmed*. 2015;43:80–6. doi: [10.1080/00913847.2015.1004296](https://doi.org/10.1080/00913847.2015.1004296).



CLINICAL

E. Milano

## RIASSUNTO

La spalla dolorosa (SD) è la complicanza più frequente nel paziente con emiplegia post *stroke*.

– La SD può manifestarsi nelle prime settimane dopo l'ictus (più frequentemente nei primi 3 mesi), oppure dopo 6-8 mesi dall'evento cerebrovascolare acuto (spalla dolorosa cronica).

– Abbiamo proceduto attraverso la selezione di 40 pazienti in regime di ricovero ordinario in Ospedale riabilitativo di II livello per ictus ischemico (provenienti da Ospedali per acuti - Reparto di *Stroke Unit*).

Tutti i pazienti lamentavano un dolore di spalla del lato emiplegico comparso nei primi 3 mesi dall'evento ischemico. La diagnosi di capsulite adesiva è stata formulata sia su base clinica e sintomatologica, sia attraverso RX standard ed ecografia muscolo-scheletrica.

– I pazienti sono stati suddivisi in modo *random* in 2 gruppi di trattamento (Gruppo A e Gruppo B), stratificati per età, genere ed intensità del dolore. Gli *outcome* sono stati valutati a 1, 6 e 10 mesi. Il Gruppo A veniva trattato con infiltrazione intrarticolare di Triamcinolone 40 mg 1 fiala e Ropivacaina 2% 3 ml (per un volume totale di 4 ml) a cadenza settimanale per le prime 2 settimane; il terzo trattamento veniva effettuato dopo 15 giorni dall'ultimo eseguito.

Il Gruppo B veniva trattato con infiltrazione di Guna MD-Shoulder 3 fiale (per un volume totale di 6 ml) intrarticolare (4 ml) e pericapsulare (i restanti 2 ml).

Grazie all'utilizzo di Guna MD-Shoulder è stato possibile ottenere un effetto biologico di ricondizionamento organico delle strutture anatomiche compromesse, permettendo di ottenere un risultato positivo sulla stabilizzazione dell'articolazione scapolo-omerale, sulla sua articularità e quindi sul sintomo dolore, non solo in fase precoce, ma soprattutto nelle settimane successive al trattamento, con un continuo miglioramento degli *outcome* registrati nei *follow-up*.

**PAROLE CHIAVE** DOLORE DI SPALLA, EMIPLEGIA POST *STROKE*, MD-SHOULDER

**SUMMARY:** Shoulder pain (SP) is the most frequent complication in patients with post-stroke hemiplegia.

– SP can occur as early as the first weeks after the stroke (most frequently in the first 3 months), or 6-8 months after the acute cerebrovascular event (chronic painful shoulder).

– We proceeded through the selection of 40 patients undergoing ordinary hospitalization in a Level II rehabilitation hospital for ischemic stroke (coming from acute hospitals - Stroke Unit).

All patients complained shoulder pain on the hemiplegic side that appeared in the first 3 months after the ischemic event. The diagnosis

## UTILIZZO DI MD-SHOULDER NEL TRATTAMENTO RIABILITATIVO INTEGRATO DEL DOLORE DI SPALLA IN PAZIENTI EMIPLEGICI POST *STROKE*

*MEDICAL DEVICE-SHOULDER IN THE INTEGRATED REHABILITATIVE TREATMENT OF SHOULDER PAIN IN POST-STROKE HEMIPLEGIC PATIENTS*

### INTRODUZIONE

La spalla dolorosa (SD) è la complicanza più frequente nel paziente con emiplegia da *stroke*.

La sua incidenza è molto variabile secondo gli studi clinici pubblicati in Letteratura

medico-scientifica: le stime riportano percentuali comprese tra il 16% e il 72% dei casi.

– La SD può manifestarsi già nelle prime settimane dopo l'ictus (più frequentemente nei primi 3 mesi), così come presentarsi più tardivamente, dopo 6-8

of adhesive capsulitis was made on the basis of clinical and symptomatological findings as well as standard X-ray and musculoskeletal ultrasound.

– Patients were randomly divided into 2 treatment groups (Group A and Group B), stratified by age, gender and pain intensity. Outcomes were assessed at 1, 6 and 10 months. Group A was treated with intra-articular infiltration of Triamcinolone 40 mg 1 vial and Ropivacaine 2% 3 ml (total volume 4 ml) weekly for the first 2 weeks; the third treatment was given 15 days after the last treatment.

Group B was treated with infiltration of Guna MD-Shoulder 3 vials (for a total volume of 6 ml)

intra-articularly (4 ml) and in the peri-capsule area (the remaining 2 ml). Thanks to the use of Guna MD-Shoulder it has been possible to obtain a biological effect of organic reconduction of the compromised anatomical structures, allowing to obtain a positive result on the stabilisation of the scapulo-humeral joint, on its articularity and therefore on the pain symptom, not only in the early phase, but especially in the weeks following the treatment, with a continuous improvement of the outcomes recorded in the follow-ups.

**KEY WORDS:** SHOULDER PAIN, POST-STROKE HEMIPLEGIA, MD-SHOULDER



FIG. 1

**PROM (Passive Range of motion)**  
- Libert  articolare passiva.

Valori assoluti.

ABD = Abduzione  
RE = Rotazione esterna  
FLEX = Flessione anteriore

PROM – PASSIVE RANGE OF MOTION			
		GRUPPO A	GRUPPO B
T0	ABD	120	122
	RE	94	93
	FLEX	35	34
T1	ABD	130	125
	RE	110	98
	FLEX	50	40
T2	ABD	131	135
	RE	100	100
	FLEX	54	55
T3	ABD	125	140
	RE	100	120
	FLEX	45	60

mesi dall'evento cerebrovascolare acuto (spalla dolorosa cronica).

Proprio per questo motivo la SD   una complicanza che pu  condizionare il trattamento riabilitativo neuromotorio del paziente e limitare in modo anche importante il recupero funzionale finalizzato allo svolgimento delle attivit  quotidiane.

Secondo gli studi consultati la SD   pi  frequente **1)** nei cerebrolesivi destri, **2)** nei soggetti con spasticit  Ashworth > 1,

**3)** nell'ictus ischemico, **4)** nel genere femminile e **5)** nei pazienti anziani.

– L'eziopatogenesi del dolore di spalla del paziente emiplegico non   ben conosciuta.

Alla fine degli anni Cinquanta del secolo scorso, Basmajian & Bazant hanno attribuito l'origine del dolore di spalla dell'emiplegico alla **sublussazione dell'articolazione gleno-omeroale (SGO)**.

– Questa ipotesi, meglio conosciuta co-

me "Teorema di Basmajian", ha portato molti riabilitatori ad utilizzare ortesi in grado di contrastare la sublussazione. Negli anni Novanta alcuni autori hanno, tuttavia, espresso alcune perplessit  in merito alla "responsabilit " della SGO nel dolore di spalla dell'emiplegico, ritenendo che la loro seppur frequente associazione possa non necessariamente significare l'esistenza di una relazione causa-effetto.

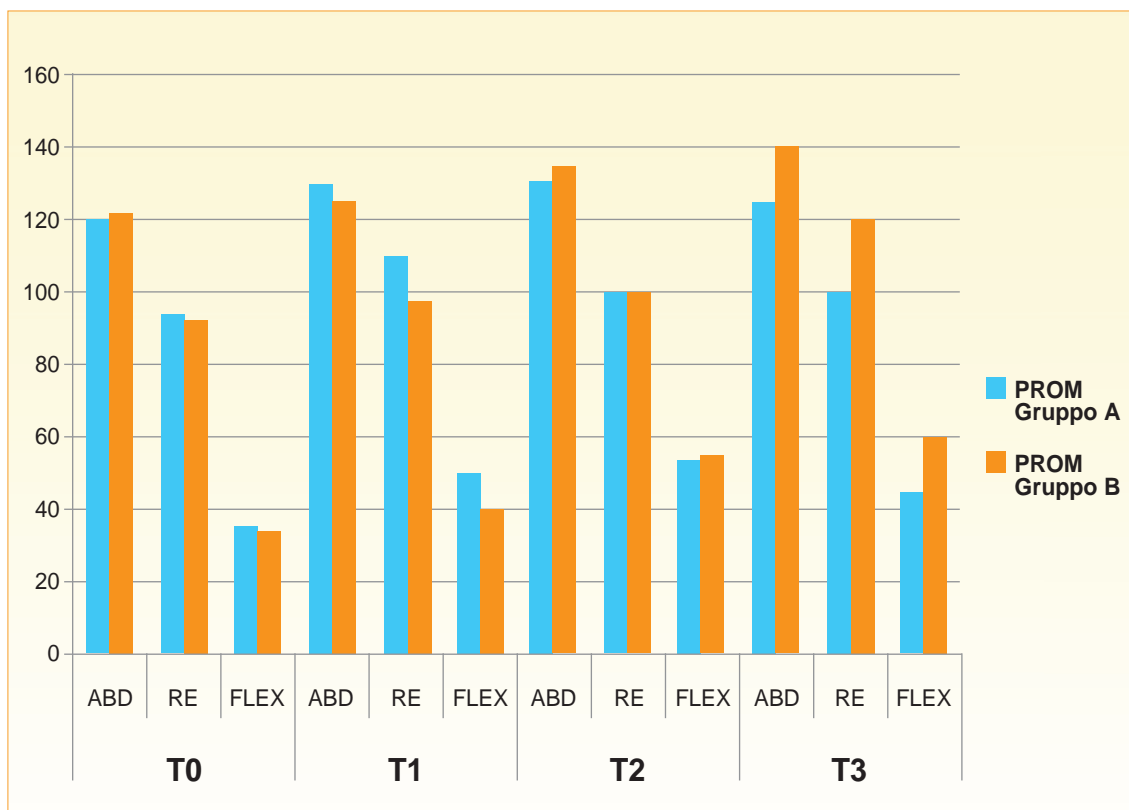
– Attualmente la Letteratura   concorde nell'identificare essenzialmente tre possibili cause:

- 1) Patologie dei Tessuti molli periarticolari della SGO: lesione della cuffia dei rotatori, tendinopatia dei muscoli della cuffia dei rotatori (pi  frequentemente dei mm. sovraspinato, sottoscapolare e bicipite omerale), sublussazione scapolo-omeroale e **capsulite adesiva** (la pi  frequente).
- Di certo queste cause sono conseguenze dello squilibrio funzionale dei muscoli agonisti ed antagonisti del cingolo scapolo-omeroale e – conseguentemente – del sovraccarico articolare a cui   sottoposta la spalla nel corso dell'evoluzione cli-

FIG. 2

**PROM (Passive Range of motion)**  
- Libert  articolare passiva.

- Istogrammi secondo i valori esposti in Fig. 1.





nica post *stroke*, dal passaggio dalla fase di flaccidità muscolare a quella di ipertono;

- 2) CRPS (*Complex Regional Pain Syndrome*, NdR), Sindrome dolorosa regionale complessa;
- 3) Dolore centrale (*Central Hypersensitivity*): in questo caso il danno cerebrale ha spesso una precisa localizzazione visualizzabile in Risonanza Magnetica (talamo, gangli della base, angolo ponto-cerebellare, bulbo).

Identificare con precisione la causa della SD è spesso piuttosto complicato perché, in base al danno cerebrale, il paziente può presentare un quadro neurologico anche molto complesso con compromissione cognitiva, motoria e verbale con afasia. Inoltre, frequentemente i segni clinici e la sintomatologia sono piuttosto generici e difficilmente correlabili ad un'unica eziologia.

Occorre anche rammentare che non raramente la complessità clinica dei casi di SD può essere dovuta al sovrapporsi di più concause.

– In Letteratura vengono riportati come fattori che possono influenzare la comparsa e l'evoluzione della SD la presenza di un grave danno motorio (secondo la *Daniels Scale*), di alterazione importante del tono muscolare sia nella fase di flaccidità sia in quella di ipertonia, e

di disturbi del linguaggio (indice di compromissione cognitiva).

Il trattamento convenzionale, non sempre soddisfacente nella pratica clinica e spesso condizionato dal fatto che questi pazienti sono molto fragili, prevede la prescrizione ed utilizzo di **1**) ortesi di arto superiore, **2**) terapia farmacologica antalgica, antinfiammatoria e miorilassante centrale, **3**) terapia infiltrativa peri-intrarticolare con derivato cortisonico e **4**) adeguato protocollo riabilitativo neuromotorio, eventualmente con **5**) associazione della terapia fisica antalgica e stimolazione elettrica funzionale (FES).

La ricerca per ottimizzare un trattamento conservativo riabilitativo nella SD post *stroke* da eziopatogenesi essenzialmente

muscolo-scheletrica (capsulite adesiva) che tenesse conto di tutte le strutture anatomiche coinvolte, ha consentito di formulare alcune considerazioni.

L'utilizzo di dispositivi medici iniettabili a base di collagene suino (*Medical Device*) consente un più efficace e specifico posizionamento *in loco* del collagene, con la funzione di veicolazione e di stabilizzazione.

– Questo permette di rimpiazzare, rinforzare, strutturare e proteggere (barriera di adesione) cartilagini, tendini, legamenti e capsule articolari, migliorando l'assetto delle fibre collagene e di tutte le strutture anatomiche in cui esso è contenuto, e quindi di fornire un supporto meccanico al Distretto anatomico interessato.

WBS – DOLORE DIURNO E NOTTURNO			
		GRUPPO A	GRUPPO B
T0	N	4,2	3,5
	D	7,1	6
T1	N	3,5	3
	D	4,2	5,2
T2	N	2,1	2,1
	D	4	4
T3	N	2,3	2,1
	D	6	3,2

FIG. 3

WBS (*Wong-Baker Scale*)  
– Valori assoluti.

N – Notturmo  
D – Diurno

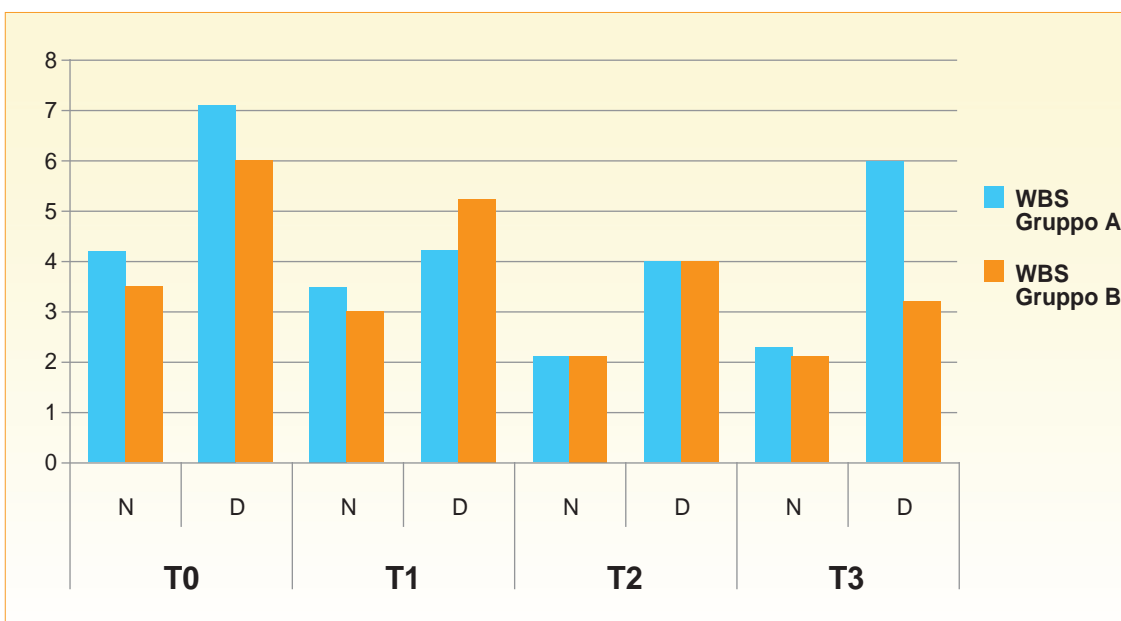


FIG. 4

WBS (*Wong-Baker Scale*)

– Istogrammi secondo i valori esposti in Fig. 3.

N – Notturmo  
D – Diurno





## MATERIALI E METODI

Pertanto, la nostra ipotesi di lavoro è stata che un trattamento infiltrativo con **Guna MD-Shoulder** avrebbe potuto ricondizionare la struttura anatomica compromessa e migliorare la stabilità della spalla; un trattamento "combinato" può migliorare gli *outcome* riabilitativi funzionali e/o produrre un controllo migliore sul dolore in fase subacuta, nonché condizionare positivamente la progressione della patologia (minor frequenza degli episodi di ri-acutizzazione).

– Abbiamo proceduto attraverso la selezione di **40 pazienti** in regime di ricovero ordinario in Ospedale riabilitativo di II livello per ictus ischemico (provenienti da Ospedali per acuti - Reparto di *Stroke Unit*).

Tutti i pazienti lamentavano un dolore di spalla del lato emiplegico comparsa nei primi 3 mesi dall'evento ischemico (la comparsa di SD dopo 3 mesi è sostenuta più frequentemente da un dolore centrale o CRPS).

La diagnosi di capsulite adesiva è stata formulata sia su base clinica e sintomatologica, sia attraverso RX standard ed ecografia muscolo-scheletrica.

– I pazienti sono stati suddivisi in modo *random* in **2 gruppi** di trattamento (**Gruppo A** e **Gruppo B**), stratificati per età, genere ed intensità del dolore (*Wong-Baker Scale*). Gli *outcome* sono stati valutati a 1, 6 e 10 mesi.

– Criteri di inclusione: pazienti F e M di età compresa tra 55 e 75 anni con ictus ischemico recente; diagnosi clinica e strumentale di SD del lato emiplegico per capsulite adesiva, da meno di 3 mesi dall'evento ischemico cerebrale; WBS (*Wong-Baker Scale*) > 5, senza assunzione di FANS, cortisonici e oppiacei.

– Criteri di esclusione: in anamnesi remota episodi di SD da patologie muscolo-scheletriche; pregressa frattura di spalla e gomito; Artrite reumatoide; diagnosi attuale di rottura della cuffia dei

rotatori e di tendinopatie calcifiche; episodi di sublussazione di spalla durante la fase di flaccidità muscolare; comorbilità importante (CIRS 4); Malattia di Parkinson; demenza (valutata con il *Mini-Mental State Examination*); importante danno neurologico (*emineglect\**, disturbi del linguaggio, ipertono muscolare Ashworth > 3, severo danno motorio residuo secondo la *Daniels Scale*); utilizzo di farmaci anticoagulanti (warfarin o NAO); utilizzo nell'ultimo mese di farmaci oppiacei o derivati cortisonici; trattamento infiltrativo intra-periarticolare di spalla negli ultimi 3 mesi.

Entrambi i gruppi di trattamento (A e B) prevedevano lo stesso trattamento protocollare rieducativo multidisciplinare (PDTA interaziendale) incentrato sul trattamento neuromotorio (mobilizzazione dell'arto paretico, facilitazione del reclutamento attivo delle unità neuromuscolari, inibizione dell'ipertono muscolare e coordinazione dell'attività inibitoria ed eccitatoria dei muscoli agonisti-antagonisti durante l'esecuzione dei diversi compiti motori), presa in carico neuropsicologica per la stimolazione delle afferenze cognitivo-motorie, educazione ergonomica e terapia occupazionale per il recupero delle attività quotidiane e lavorative.

Il trattamento rieducativo multidisciplinare durante i 60 giorni di ricovero ordinario veniva svolto nell'arco temporale quotidiano di 3 ore.

Successivamente il paziente cambiava *setting* riabilitativo passando ad un trattamento ambulatoriale quotidiano della durata di circa un'ora, per un totale di 10 sedute.

• Entrambi i gruppi di trattamento (A e B) venivano – inoltre – sottoposti a trattamento infiltrativo ecoguidato (*Clarius Ultrasound* portatile sonda lineare).

\* **NdR. *Emineglect***: Deficit clinici come scarsa esplorazione visiva sinistra, valutazione imprecisa del punto medio di una linea, ipocinesi dell'arto sinistro e anosognia. Tali deficit derivano principalmente da lesione cerebrale destra.

Il **Gruppo A** veniva trattato con infiltrazione intrarticolare di **Triamcinolone 40 mg** 1 fiala e **Ropivacaina 2%** 3 ml (per un volume totale di 4 ml) a cadenza settimanale per le prime 2 settimane; il terzo trattamento veniva effettuato dopo 15 giorni dall'ultimo eseguito.

Il **Gruppo B** veniva trattato con infiltrazione di **Guna MD-Shoulder** 3 fiale (per un volume totale di 6 ml) intrarticolare (4 ml) e pericapsulare (i restanti 2 ml).

Sono stati quindi indagati come *outcome* clinici e funzionali **1**) il dolore notturno e diurno (**WBS**); **2**) il ROM passivo (**PROM**) della spalla dell'arto paretico in flessione anteriore (**FLEX**), abduzione (**ABD**) e rotazione esterna (**RE**) (utilizzando un goniometro) oltre alla registrazione del consumo di FANS durante il periodo di *follow-up* (**FIGG. 1-4**).

► Dai risultati ottenuti è possibile concludere che nel protocollo riabilitativo multidisciplinare neuromotorio per pazienti colpiti da ictus ischemico il trattamento infiltrativo ecoguidato ha un ruolo decisivo quando la complicanza nota come SD, di prevalente eziologia muscolo-scheletrica (capsulite adesiva), si manifesta in fase precoce.

Ovviamente tanto maggiore è il danno neurologico residuo e più tardiva è la comparsa della complicanza, tanto minore risulterà efficace il trattamento infiltrativo ecoguidato perché altre cause non muscolo-scheletriche (CRPS e sensibilizzazione centrale) andranno a sostenere la sintomatologia algica.

## CONSIDERAZIONI

Il trattamento infiltrativo con derivato cortisonico è risultato sicuramente efficace in fase iniziale, sia sul dolore sia sulla articolazione passiva della spalla, per poi perdere il proprio effetto benefico nel tempo.

D'altra parte, è ben noto in Letteratura l'effetto "tossico" del derivato cortisonico sui Tessuti biologici a prevalente



componente collagenica.

Inoltre, l'utilizzo di questi farmaci risulta potenzialmente pericoloso quando impiegati su una popolazione fragile come quella oggetto di questo studio.

In circa metà dei casi sono stati registrati effetti indesiderati quali rialzi pressori, comparsa di cefalea ed eritema al volto. Ovviamente questo trattamento non è stato proposto ai diabetici o a individui con scarso controllo glicemico.

– Diversamente, il trattamento infiltrativo con Guna MD-Shoulder non ha fatto registrare alcuna reazione avversa, risultando – quindi – assolutamente sicuro.

Grazie all'utilizzo di Guna MD-Shoulder è stato possibile ottenere un effetto biologico di ricondizionamento organico delle strutture anatomiche compromesse, unitamente ad un effetto di distensione idraulica legata al volume di prodotto infiltrato, permettendo di ottenere un risultato positivo sulla stabilizzazione dell'articolazione scapolo-omerale, sulla sua articularità e quindi sul sintomo dolore, sia diurno sia notturno, non solo in fase precoce, ma soprattutto nelle settimane successive al trattamento, con un continuo miglioramento degli *outcome* registrati nei *follow-up*.

Ovviamente tutto questo ha consentito di svolgere con miglior profitto da parte del paziente il trattamento riabilitativo neuromotorio proposto.

Il trattamento infiltrativo con MD-Shoulder, inoltre, sembra meglio controllare la progressione della patologia di spalla, riducendo la frequenza delle riacutizzazioni nel tempo (controllo del *network* citochinico pro-infiammatorio).

– Sarà necessario nei prossimi mesi confermare i risultati ottenuti ampliando il campione in studio e, in particolare, cercare di individuare il *timing* corretto per gli ulteriori trattamenti infiltrativi all'interno di un progetto riabilitativo individuale (trattamento di mantenimento). ■

## Letteratura

- Basmajian J., Bazant F. – Factors preventing downward dislocation of the adducted shoulder joint. An electromyographic and morphological study. *J. Bone Joint Surg Am.*, **1959** Oct.
- Feninno D., Bonacina A. – Associazione di Collagen MDs e CHELT terapia nel dolore osteo-articolare di spalla e di ginocchio. *La Med. Biol.* **2017**/2; 37-42.
- Guna Collagen Medical Devices. Il trattamento iniettivo delle affezioni osteo-artro-mio-fasciali. Dipartimento Scientifico & Medico Guna S.p.a. Settembre **2018**.
- Hun Jang M. *et Al.* – Effect of Intra-articular Hyaluronic Acid Injection on Hemiplegic Shoulder Pain After Stroke. *Ann. Rehabil. Med.* 40 (5): 835-844; **2016**.
- Lingren I., Brogardh C. – Post stroke shoulder pain and its association with upper extremity sensorimotor function, daily hand activities, perceived participation, and live satisfaction. *PM & R.* **2014**; 6; 781-789.
- Martinez-Calderon J. *et Al.* – The role of psychological factors in the perpetuation of pain intensity and disability in people with chronic shoulder pain: a systematic review. *BMJ Open.* **2018** Apr 13;8(4): e020703.
- 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.
- Milani L. – I Guna Collagen Medical Devices 10 anni dopo. Analisi ragionata di 2 recenti importanti ricerche e *update* della Letteratura. *La Med. Biol.* **2019**/2; 3-18.
- Nestorova R. *et Al.* – Bulgarian experience with injectable Collagen Guna Medical Devices in Shoulder periartthritis. *Physiological Regulating Medicine* **2020**; 9-16.
- Randelli F. *et Al.* – The Collagen-Based Medical Device MD-Tissue Acts as a Mechanical Scaffold Influencing Morpho-Functional Properties of Cultured Human Tenocytes. *Cells*, **2020**, 9, 2641: doi 10.3390/cells9122641.
- Soo Hoo J. *et Al.* – Central Hypersensitivity in chronic hemiplegic shoulder pain. *Am J Phys Med Rehabil.* **2013**; 92(1); 1-13.
- Torres-Parada M. *et Al.* – Post stroke shoulder pain subtypes classifying criteria: towards a more specific assessment and improved physical therapeutic care. *Braz. J. Physical Therapy* **2020**; 24 (2); 124-134.
- Wu T. *et Al.* – The application of sonography in shoulder pain evaluation and injection treatment after stroke: a systematic review. *J. Phys Ther. Sci.* 27: 3007-3010; **2016**.
- Zhu Y. *et Al.* – Pain management of hemiplegic shoulder pain post stroke in patients from Nanjing, China. *Neural Regen Res.* **2013**, Sep 5; 8 (25): 2389-2398.

## Riferimento bibliografico

MILANO E. – Utilizzo di MD-Shoulder nel trattamento riabilitativo integrato del dolore di spalla in pazienti emiplegici post *stroke*. *La Med. Biol.*, **2021**/1; 25-29.

## autore

### Dott. Edoardo Milano

– Specialista in Medicina Fisica e Riabilitazione

– Direttore S.C. Medicina Fisica e Riabilitazione, Presidio Sanitario San Camillo - Torino

Strada Comunale Santa Margherita, 136  
I – 10131 Torino



CLINICAL

E. Milano

## RIASSUNTO

La spalla dolorosa (SD) è la complicanza più frequente nel paziente con emiplegia post *stroke*.

– La SD può manifestarsi nelle prime settimane dopo l'ictus (più frequentemente nei primi 3 mesi), oppure dopo 6-8 mesi dall'evento cerebrovascolare acuto (spalla dolorosa cronica).

– Abbiamo proceduto attraverso la selezione di 40 pazienti in regime di ricovero ordinario in Ospedale riabilitativo di II livello per ictus ischemico (provenienti da Ospedali per acuti - Reparto di *Stroke Unit*).

Tutti i pazienti lamentavano un dolore di spalla del lato emiplegico comparso nei primi 3 mesi dall'evento ischemico. La diagnosi di capsulite adesiva è stata formulata sia su base clinica e sintomatologica, sia attraverso RX standard ed ecografia muscolo-scheletrica.

– I pazienti sono stati suddivisi in modo *random* in 2 gruppi di trattamento (Gruppo A e Gruppo B), stratificati per età, genere ed intensità del dolore. Gli *outcome* sono stati valutati a 1, 6 e 10 mesi. Il Gruppo A veniva trattato con infiltrazione intrarticolare di Triamcinolone 40 mg 1 fiala e Ropivacaina 2% 3 ml (per un volume totale di 4 ml) a cadenza settimanale per le prime 2 settimane; il terzo trattamento veniva effettuato dopo 15 giorni dall'ultimo eseguito.

Il Gruppo B veniva trattato con infiltrazione di Guna MD-Shoulder 3 fiale (per un volume totale di 6 ml) intrarticolare (4 ml) e pericapsulare (i restanti 2 ml).

Grazie all'utilizzo di Guna MD-Shoulder è stato possibile ottenere un effetto biologico di ricondizionamento organico delle strutture anatomiche compromesse, permettendo di ottenere un risultato positivo sulla stabilizzazione dell'articolazione scapolo-omerale, sulla sua articularità e quindi sul sintomo dolore, non solo in fase precoce, ma soprattutto nelle settimane successive al trattamento, con un continuo miglioramento degli *outcome* registrati nei *follow-up*.

**PAROLE CHIAVE** DOLORE DI SPALLA, EMIPLEGIA POST *STROKE*, MD-SHOULDER

**SUMMARY:** Shoulder pain (SP) is the most frequent complication in patients with post-stroke hemiplegia.

– SP can occur as early as the first weeks after the stroke (most frequently in the first 3 months), or 6-8 months after the acute cerebrovascular event (chronic painful shoulder).

– We proceeded through the selection of 40 patients undergoing ordinary hospitalization in a Level II rehabilitation hospital for ischemic stroke (coming from acute hospitals - Stroke Unit).

All patients complained shoulder pain on the hemiplegic side that appeared in the first 3 months after the ischemic event. The diagnosis

## UTILIZZO DI MD-SHOULDER NEL TRATTAMENTO RIABILITATIVO INTEGRATO DEL DOLORE DI SPALLA IN PAZIENTI EMIPLEGICI POST *STROKE*

*MEDICAL DEVICE-SHOULDER IN THE INTEGRATED REHABILITATIVE TREATMENT OF SHOULDER PAIN IN POST-STROKE HEMIPLEGIC PATIENTS*

### INTRODUZIONE

La spalla dolorosa (SD) è la complicanza più frequente nel paziente con emiplegia da *stroke*.

La sua incidenza è molto variabile secondo gli studi clinici pubblicati in Letteratura

medico-scientifica: le stime riportano percentuali comprese tra il 16% e il 72% dei casi.

– La SD può manifestarsi già nelle prime settimane dopo l'ictus (più frequentemente nei primi 3 mesi), così come presentarsi più tardivamente, dopo 6-8

of adhesive capsulitis was made on the basis of clinical and symptomatological findings as well as standard X-ray and musculoskeletal ultrasound.

– Patients were randomly divided into 2 treatment groups (Group A and Group B), stratified by age, gender and pain intensity. Outcomes were assessed at 1, 6 and 10 months. Group A was treated with intra-articular infiltration of Triamcinolone 40 mg 1 vial and Ropivacaine 2% 3 ml (total volume 4 ml) weekly for the first 2 weeks; the third treatment was given 15 days after the last treatment.

Group B was treated with infiltration of Guna MD-Shoulder 3 vials (for a total volume of 6 ml)

intra-articularly (4 ml) and in the peri-capsule area (the remaining 2 ml). Thanks to the use of Guna MD-Shoulder it has been possible to obtain a biological effect of organic reconduction of the compromised anatomical structures, allowing to obtain a positive result on the stabilisation of the scapulo-humeral joint, on its articularity and therefore on the pain symptom, not only in the early phase, but especially in the weeks following the treatment, with a continuous improvement of the outcomes recorded in the follow-ups.

**KEY WORDS:** SHOULDER PAIN, POST-STROKE HEMIPLEGIA, MD-SHOULDER



FIG. 1

**PROM (Passive Range of motion)**  
– Libertà articolare passiva.

Valori assoluti.

ABD = Abduzione  
RE = Rotazione esterna  
FLEX = Flessione anteriore

PROM – PASSIVE RANGE OF MOTION			
		GRUPPO A	GRUPPO B
T0	ABD	120	122
	RE	94	93
	FLEX	35	34
T1	ABD	130	125
	RE	110	98
	FLEX	50	40
T2	ABD	131	135
	RE	100	100
	FLEX	54	55
T3	ABD	125	140
	RE	100	120
	FLEX	45	60

mesi dall'evento cerebrovascolare acuto (spalla dolorosa cronica).

Proprio per questo motivo la SD è una complicanza che può condizionare il trattamento riabilitativo neuromotorio del paziente e limitare in modo anche importante il recupero funzionale finalizzato allo svolgimento delle attività quotidiane.

Secondo gli studi consultati la SD è più frequente **1)** nei cerebrolesivi destri, **2)** nei soggetti con spasticità Ashworth > 1,

**3)** nell'ictus ischemico, **4)** nel genere femminile e **5)** nei pazienti anziani.

– L'eziopatogenesi del dolore di spalla del paziente emiplegico non è ben conosciuta.

Alla fine degli anni Cinquanta del secolo scorso, Basmajian & Bazant hanno attribuito l'origine del dolore di spalla dell'emiplegico alla **sublussazione dell'articolazione gleno-omerale (SGO)**.

– Questa ipotesi, meglio conosciuta co-

me "Teorema di Basmajian", ha portato molti riabilitatori ad utilizzare ortesi in grado di contrastare la sublussazione. Negli anni Novanta alcuni autori hanno, tuttavia, espresso alcune perplessità in merito alla "responsabilità" della SGO nel dolore di spalla dell'emiplegico, ritenendo che la loro seppur frequente associazione possa non necessariamente significare l'esistenza di una relazione causa-effetto.

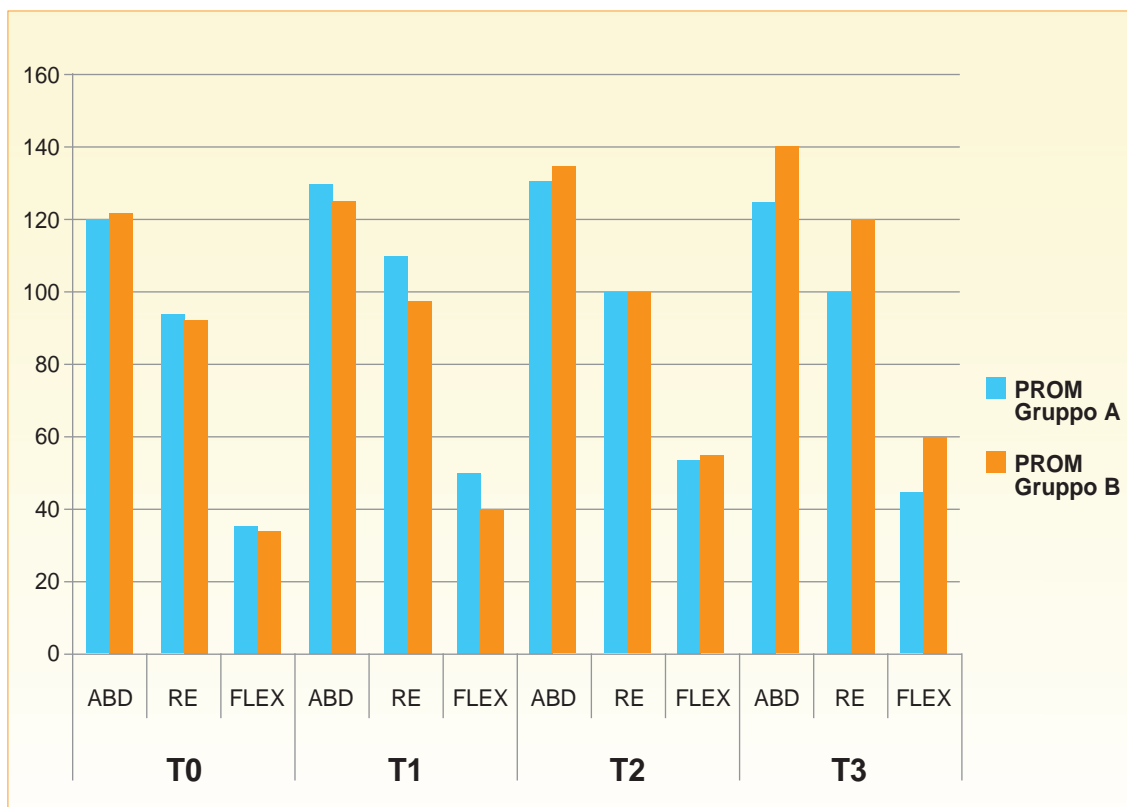
– Attualmente la Letteratura è concorde nell'identificare essenzialmente tre possibili cause:

- 1) Patologie dei Tessuti molli periarticolari della SGO: lesione della cuffia dei rotatori, tendinopatia dei muscoli della cuffia dei rotatori (più frequentemente dei mm. sovraspinato, sottoscapolare e bicipite omerale), sublussazione scapolo-omerale e **capsulite adesiva** (la più frequente).
- Di certo queste cause sono conseguenze dello squilibrio funzionale dei muscoli agonisti ed antagonisti del cingolo scapolo-omerale e – conseguentemente – del sovraccarico articolare a cui è sottoposta la spalla nel corso dell'evoluzione cli-

FIG. 2

**PROM (Passive Range of motion)**  
– Libertà articolare passiva.

– Istogrammi secondo i valori esposti in Fig. 1.





nica post *stroke*, dal passaggio dalla fase di flaccidità muscolare a quella di ipertono;

- 2) CRPS (*Complex Regional Pain Syndrome*, NdR), Sindrome dolorosa regionale complessa;
- 3) Dolore centrale (*Central Hypersensitivity*): in questo caso il danno cerebrale ha spesso una precisa localizzazione visualizzabile in Risonanza Magnetica (talamo, gangli della base, angolo ponto-cerebellare, bulbo).

Identificare con precisione la causa della SD è spesso piuttosto complicato perché, in base al danno cerebrale, il paziente può presentare un quadro neurologico anche molto complesso con compromissione cognitiva, motoria e verbale con afasia. Inoltre, frequentemente i segni clinici e la sintomatologia sono piuttosto generici e difficilmente correlabili ad un'unica eziologia.

Occorre anche rammentare che non raramente la complessità clinica dei casi di SD può essere dovuta al sovrapporsi di più concause.

– In Letteratura vengono riportati come fattori che possono influenzare la comparsa e l'evoluzione della SD la presenza di un grave danno motorio (secondo la *Daniels Scale*), di alterazione importante del tono muscolare sia nella fase di flaccidità sia in quella di ipertonia, e

di disturbi del linguaggio (indice di compromissione cognitiva).

Il trattamento convenzionale, non sempre soddisfacente nella pratica clinica e spesso condizionato dal fatto che questi pazienti sono molto fragili, prevede la prescrizione ed utilizzo di **1)** ortesi di arto superiore, **2)** terapia farmacologica antalgica, antinfiammatoria e miorilassante centrale, **3)** terapia infiltrativa peri-intrarticolare con derivato cortisonico e **4)** adeguato protocollo riabilitativo neuromotorio, eventualmente con **5)** associazione della terapia fisica antalgica e stimolazione elettrica funzionale (FES).

La ricerca per ottimizzare un trattamento conservativo riabilitativo nella SD post *stroke* da eziopatogenesi essenzialmente

muscolo-scheletrica (capsulite adesiva) che tenesse conto di tutte le strutture anatomiche coinvolte, ha consentito di formulare alcune considerazioni.

L'utilizzo di dispositivi medici iniettabili a base di collagene suino (*Medical Device*) consente un più efficace e specifico posizionamento *in loco* del collagene, con la funzione di veicolazione e di stabilizzazione.

– Questo permette di rimpiazzare, rinforzare, strutturare e proteggere (barriera di adesione) cartilagini, tendini, legamenti e capsule articolari, migliorando l'assetto delle fibre collagene e di tutte le strutture anatomiche in cui esso è contenuto, e quindi di fornire un supporto meccanico al Distretto anatomico interessato.

WBS – DOLORE DIURNO E NOTTURNO			
		GRUPPO A	GRUPPO B
T0	N	4,2	3,5
	D	7,1	6
T1	N	3,5	3
	D	4,2	5,2
T2	N	2,1	2,1
	D	4	4
T3	N	2,3	2,1
	D	6	3,2

FIG. 3

WBS (*Wong-Baker Scale*)  
– Valori assoluti.

N – Notturno  
D – Diurno

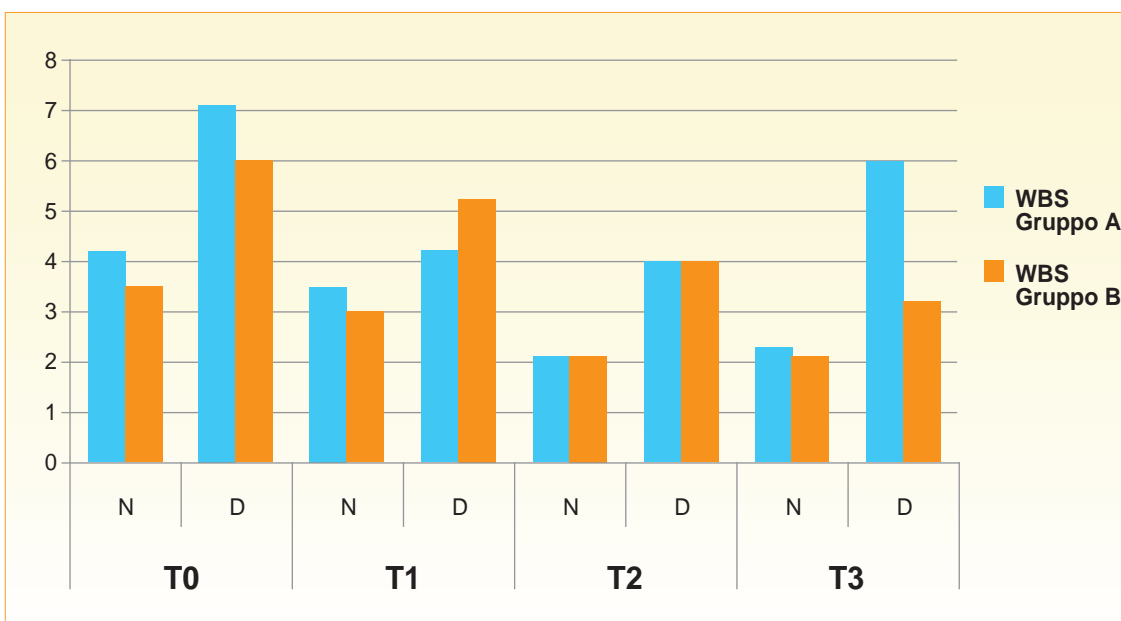


FIG. 4

WBS (*Wong-Baker Scale*)

– Istogrammi secondo i valori esposti in Fig. 3.

N – Notturno  
D – Diurno



## MATERIALI E METODI

Pertanto, la nostra ipotesi di lavoro è stata che un trattamento infiltrativo con **Guna MD-Shoulder** avrebbe potuto ricondizionare la struttura anatomica compromessa e migliorare la stabilità della spalla; un trattamento "combinato" può migliorare gli *outcome* riabilitativi funzionali e/o produrre un controllo migliore sul dolore in fase subacuta, nonché condizionare positivamente la progressione della patologia (minor frequenza degli episodi di ri-acutizzazione).

– Abbiamo proceduto attraverso la selezione di **40 pazienti** in regime di ricovero ordinario in Ospedale riabilitativo di II livello per ictus ischemico (provenienti da Ospedali per acuti - Reparto di *Stroke Unit*).

Tutti i pazienti lamentavano un dolore di spalla del lato emiplegico comparsa nei primi 3 mesi dall'evento ischemico (la comparsa di SD dopo 3 mesi è sostenuta più frequentemente da un dolore centrale o CRPS).

La diagnosi di capsulite adesiva è stata formulata sia su base clinica e sintomatologica, sia attraverso RX standard ed ecografia muscolo-scheletrica.

– I pazienti sono stati suddivisi in modo *random* in **2 gruppi** di trattamento (**Gruppo A** e **Gruppo B**), stratificati per età, genere ed intensità del dolore (*Wong-Baker Scale*). Gli *outcome* sono stati valutati a 1, 6 e 10 mesi.

– Criteri di inclusione: pazienti F e M di età compresa tra 55 e 75 anni con ictus ischemico recente; diagnosi clinica e strumentale di SD del lato emiplegico per capsulite adesiva, da meno di 3 mesi dall'evento ischemico cerebrale; WBS (*Wong-Baker Scale*) > 5, senza assunzione di FANS, cortisonici e oppiacei.

– Criteri di esclusione: in anamnesi remota episodi di SD da patologie muscolo-scheletriche; pregressa frattura di spalla e gomito; Artrite reumatoide; diagnosi attuale di rottura della cuffia dei

rotatori e di tendinopatie calcifiche; episodi di sublussazione di spalla durante la fase di flaccidità muscolare; comorbilità importante (CIRS 4); Malattia di Parkinson; demenza (valutata con il *Mini-Mental State Examination*); importante danno neurologico (*emineglect\**, disturbi del linguaggio, ipertono muscolare Ashworth > 3, severo danno motorio residuo secondo la *Daniels Scale*); utilizzo di farmaci anticoagulanti (warfarin o NAO); utilizzo nell'ultimo mese di farmaci oppiacei o derivati cortisonici; trattamento infiltrativo intra-periarticolare di spalla negli ultimi 3 mesi.

Entrambi i gruppi di trattamento (A e B) prevedevano lo stesso trattamento protocollore rieducativo multidisciplinare (PDTA interaziendale) incentrato sul trattamento neuromotorio (mobilizzazione dell'arto paretico, facilitazione del reclutamento attivo delle unità neuromuscolari, inibizione dell'ipertono muscolare e coordinazione dell'attività inibitoria ed eccitatoria dei muscoli agonisti-antagonisti durante l'esecuzione dei diversi compiti motori), presa in carico neuropsicologica per la stimolazione delle afferenze cognitivo-motorie, educazione ergonomica e terapia occupazionale per il recupero delle attività quotidiane e lavorative.

Il trattamento rieducativo multidisciplinare durante i 60 giorni di ricovero ordinario veniva svolto nell'arco temporale quotidiano di 3 ore.

Successivamente il paziente cambiava *setting* riabilitativo passando ad un trattamento ambulatoriale quotidiano della durata di circa un'ora, per un totale di 10 sedute.

• Entrambi i gruppi di trattamento (A e B) venivano – inoltre – sottoposti a trattamento infiltrativo ecoguidato (*Clarius Ultrasound* portatile sonda lineare).

\* **NdR. *Emineglect***: Deficit clinici come scarsa esplorazione visiva sinistra, valutazione imprecisa del punto medio di una linea, ipocinesi dell'arto sinistro e anosognia. Tali deficit derivano principalmente da lesione cerebrale destra.

Il **Gruppo A** veniva trattato con infiltrazione intrarticolare di **Triamcinolone 40 mg** 1 fiala e **Ropivacaina 2%** 3 ml (per un volume totale di 4 ml) a cadenza settimanale per le prime 2 settimane; il terzo trattamento veniva effettuato dopo 15 giorni dall'ultimo eseguito.

Il **Gruppo B** veniva trattato con infiltrazione di **Guna MD-Shoulder** 3 fiale (per un volume totale di 6 ml) intrarticolare (4 ml) e pericapsulare (i restanti 2 ml).

Sono stati quindi indagati come *outcome* clinici e funzionali **1**) il dolore notturno e diurno (**WBS**); **2**) il ROM passivo (**PROM**) della spalla dell'arto paretico in flessione anteriore (**FLEX**), abduzione (**ABD**) e rotazione esterna (**RE**) (utilizzando un goniometro) oltre alla registrazione del consumo di FANS durante il periodo di *follow-up* (**FIGG. 1-4**).

► Dai risultati ottenuti è possibile concludere che nel protocollo riabilitativo multidisciplinare neuromotorio per pazienti colpiti da ictus ischemico il trattamento infiltrativo ecoguidato ha un ruolo decisivo quando la complicanza nota come SD, di prevalente eziologia muscolo-scheletrica (capsulite adesiva), si manifesta in fase precoce.

Ovviamente tanto maggiore è il danno neurologico residuo e più tardiva è la comparsa della complicanza, tanto minore risulterà efficace il trattamento infiltrativo ecoguidato perché altre cause non muscolo-scheletriche (CRPS e sensibilizzazione centrale) andranno a sostenere la sintomatologia algica.

## CONSIDERAZIONI

Il trattamento infiltrativo con derivato cortisonico è risultato sicuramente efficace in fase iniziale, sia sul dolore sia sulla articularità passiva della spalla, per poi perdere il proprio effetto benefico nel tempo.

D'altra parte, è ben noto in Letteratura l'effetto "tossico" del derivato cortisonico sui Tessuti biologici a prevalente



componente collagenica.

Inoltre, l'utilizzo di questi farmaci risulta potenzialmente pericoloso quando impiegati su una popolazione fragile come quella oggetto di questo studio.

In circa metà dei casi sono stati registrati effetti indesiderati quali rialzi pressori, comparsa di cefalea ed eritema al volto. Ovviamente questo trattamento non è stato proposto ai diabetici o a individui con scarso controllo glicemico.

– Diversamente, il trattamento infiltrativo con Guna MD-Shoulder non ha fatto registrare alcuna reazione avversa, risultando – quindi – assolutamente sicuro.

Grazie all'utilizzo di Guna MD-Shoulder è stato possibile ottenere un effetto biologico di ricondizionamento organico delle strutture anatomiche compromesse, unitamente ad un effetto di distensione idraulica legata al volume di prodotto infiltrato, permettendo di ottenere un risultato positivo sulla stabilizzazione dell'articolazione scapolo-omerale, sulla sua articularità e quindi sul sintomo dolore, sia diurno sia notturno, non solo in fase precoce, ma soprattutto nelle settimane successive al trattamento, con un continuo miglioramento degli *outcome* registrati nei *follow-up*.

Ovviamente tutto questo ha consentito di svolgere con miglior profitto da parte del paziente il trattamento riabilitativo neuromotorio proposto.

Il trattamento infiltrativo con MD-Shoulder, inoltre, sembra meglio controllare la progressione della patologia di spalla, riducendo la frequenza delle riacutizzazioni nel tempo (controllo del *network* citochinico pro-infiammatorio).

– Sarà necessario nei prossimi mesi confermare i risultati ottenuti ampliando il campione in studio e, in particolare, cercare di individuare il *timing* corretto per gli ulteriori trattamenti infiltrativi all'interno di un progetto riabilitativo individuale (trattamento di mantenimento). ■

## Letteratura

- Basmajian J., Bazant F. – Factors preventing downward dislocation of the adducted shoulder joint. An electromyographic and morphological study. *J. Bone Joint Surg Am.*, **1959** Oct.
- Feninno D., Bonacina A. – Associazione di Collagen MDs e CHELT terapia nel dolore osteo-articolare di spalla e di ginocchio. *La Med. Biol.* **2017**/2; 37-42.
- Guna Collagen Medical Devices. Il trattamento iniettivo delle affezioni osteo-artro-mio-fasciali. Dipartimento Scientifico & Medico Guna S.p.a. Settembre **2018**.
- Hun Jang M. *et Al.* – Effect of Intra-articular Hyaluronic Acid Injection on Hemiplegic Shoulder Pain After Stroke. *Ann. Rehabil. Med.* 40 (5): 835-844; **2016**.
- Lingren I., Brogardh C. – Post stroke shoulder pain and its association with upper extremity sensorimotor function, daily hand activities, perceived participation, and live satisfaction. *PM & R.* **2014**; 6; 781-789.
- Martinez-Calderon J. *et Al.* – The role of psychological factors in the perpetuation of pain intensity and disability in people with chronic shoulder pain: a systematic review. *BMJ Open.* **2018** Apr 13;8(4): e020703.
- 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.
- Milani L. – I Guna Collagen Medical Devices 10 anni dopo. Analisi ragionata di 2 recenti importanti ricerche e *update* della Letteratura. *La Med. Biol.* **2019**/2; 3-18.
- Nestorova R. *et Al.* – Bulgarian experience with injectable Collagen Guna Medical Devices in Shoulder periartthritis. *Physiological Regulating Medicine* **2020**; 9-16.
- Randelli F. *et Al.* – The Collagen-Based Medical Device MD-Tissue Acts as a Mechanical Scaffold Influencing Morpho-Functional Properties of Cultured Human Tenocytes. *Cells*, **2020**, 9, 2641: doi 10.3390/cells9122641.
- Soo Hoo J. *et Al.* – Central Hypersensitivity in chronic hemiplegic shoulder pain. *Am J Phys Med Rehabil.* **2013**; 92(1); 1-13.
- Torres-Parada M. *et Al.* – Post stroke shoulder pain subtypes classifying criteria: towards a more specific assessment and improved physical therapeutic care. *Braz. J. Physical Therapy* **2020**; 24 (2); 124-134.
- Wu T. *et Al.* – The application of sonography in shoulder pain evaluation and injection treatment after stroke: a systematic review. *J. Phys Ther. Sci.* 27: 3007-3010; **2016**.
- Zhu Y. *et Al.* – Pain management of hemiplegic shoulder pain post stroke in patients from Nanjing, China. *Neural Regen Res.* **2013**, Sep 5; 8 (25): 2389-2398.

## Riferimento bibliografico

MILANO E. – Utilizzo di MD-Shoulder nel trattamento riabilitativo integrato del dolore di spalla in pazienti emiplegici post *stroke*. *La Med. Biol.*, **2021**/1; 25-29.

## autore

### Dott. Edoardo Milano

– Specialista in Medicina Fisica e Riabilitazione

– Direttore S.C. Medicina Fisica e Riabilitazione, Presidio Sanitario San Camillo - Torino

Strada Comunale Santa Margherita, 136  
I – 10131 Torino



F. Brunato

## RIASSUNTO

La Rizoartrosi è un'affezione molto diffusa; colpisce il 20% della popolazione adulta e rappresenta circa il 10% delle localizzazioni artrosiche; è più frequente nella femmina rispetto al maschio (rapporto 4:1). Il sintomo iniziale è il dolore all'articolazione trapezio-metacarpale (TM) cui segue la difficoltà di svolgere attività quotidiane come girare una chiave o aprire una bottiglia. Il trattamento è inizialmente di tipo conservativo con l'applicazione di tutori di immobilizzazione e la contemporanea assunzione di condroprotettori. Se questo trattamento non ha buon esito, prima di intraprendere il trattamento chirurgico definitivo, si può intervenire con la terapia iniettiva locale con collagene. I Collagen Medical Device migliorano le qualità meccaniche della capsula articolare ripristinando le caratteristiche di anisotropia del collagene con evidente effetto positivo sulla stabilizzazione della ipermobilità articolare, sul movimento, sul dolore e sulla qualità della vita. Lo scopo di questo lavoro è valutare l'efficacia dell'iniezione intra- e peri-articolare con MD-Small Joints in pazienti affetti da Rizoartrosi prima di essere sottoposti alla terapia chirurgica definitiva.

– In questo studio clinico sono stati inclusi 22 pazienti (3 M; 19 F) e valutati per 10 settimane con le scale DASH, VAS e Grind test. Il trattamento è stato ottimamente tollerato e non si sono osservati effetti collaterali. Il miglioramento ottenuto è stato del 60-80%  $\approx$  in tutte le scale di valutazione. Questo studio dimostra che il miglioramento clinico è direttamente proporzionale alla riduzione della lassità articolare e che questa è in funzione dell'efficacia di MD-Small Joints sul collagene articolare.

**PAROLE CHIAVE** RIZOARTROSI, COLLAGEN MEDICAL DEVICE, MD-SMALL JOINTS, DOLORE ALLA MANO, DASH, VAS, GRIND TEST, COLLAGENE

**SUMMARY:** Rhizarthrosis is a very widespread disease; it affects 20% of the adult population and represents about 10% of all osteoarthritic locations; it is more frequent in females than in males (4:1 ratio). The initial symptom is TM pain followed by difficulty in performing daily activities such as turning a key or opening a bottle. The treatment is initially conservative with the application of immobilization braces and the simultaneous use of chondroprotectors. If this treatment is not effective, before undertaking the definitive surgical treatment, infiltrative therapy with Collagen may be considered. Collagen MDs improve the mechanical qualities of the joint capsule by restoring the anisotropic characteristics of the tissue with an evident positive effect on the "joint hypermobility stabilization", movement, pain and quality of life.

– The purpose of this trial is to evaluate the efficacy of the endo- and peri-articular injection of MD-Small Joints in patients suffering from rhizarthrosis before undergoing definitive surgical therapy. In this clinical study, 22 patients (3 M; 19 F) were included and assessed for 10 weeks with the DASH, VAS scales and Grind Test. The treatment was well tolerated, and no side effects were observed. The improvement obtained was approximately 60-80% of all rating scales. This trial shows that clinical improvement is directly proportional to the reduction in joint laxity and is therefore a function of the effectiveness of MD-Small Joints on joint collagen.

**KEY WORDS:** RHIZOARTHROSIS, COLLAGEN MEDICAL DEVICE, MD-SMALL JOINTS, HAND PAIN, DASH, VAS, GRIND TEST, COLLAGEN

## IL TRATTAMENTO DELLA RIZOARTROSI CON MD-SMALL JOINTS

### THE TREATMENT OF RHIZOARTHROSIS WITH MD-SMALL JOINTS

#### LA RIZOARTROSI

La Rizoartrosi (RA) è l'artrosi dell'articolazione trapezio-metacarpale (TM). Il termine Rizoartrosi ha etimologia greca: *rizos* significa "radice"; questa articolazione, infatti, è situata alla radice del pollice.

– La RA è un'affezione molto diffusa; colpisce il 20% della popolazione adulta (Barra et Al., 2003) e rappresenta circa il 10% di tutte le localizzazioni artrosiche del corpo umano (Sollazzo et Al., 2006). La RA è più frequente nella femmina rispetto al maschio (rapporto 4:1) e si manifesta generalmente tra la quinta e la sesta decade di vita.

Nella femmina esordisce frequentemente in coincidenza della menopausa, mentre nel maschio è maggiormente correlata a fenomeni di *overuse* (Bonola et Al., 1981).

La TM svolge un ruolo fondamentale nelle normali funzioni del pollice: tutte le azioni di presa sovraccaricano la TM

poiché l'asse del pollice fa forza e fulcro su questa articolazione.

Tale forza trasmette una sollecitazione in senso radiale alla base del metacarpo che, nel tempo, provoca la riduzione della tensione dell'Apparato capsulo-legamentoso (Bernardini, 2018), da cui derivano un'iperlassità articolare ed una sublussazione del I metacarpo.

- Il movimento preternaturale dei capi ossei altera la superficie articolare; si assiste ad una progressiva riduzione dello spessore cartilagineo e successiva comparsa di dolore e di artrosi. La sintomatologia è bilaterale nel 50% dei casi.

#### ANATOMIA FUNZIONALE

La TM può essere considerata l'articolazione più complessa del corpo umano in quanto deve consentire al pollice di effettuare le pinze volo-volari con le dita lunghe; in altri termini deve permettere alla mano di svolgere la sua funzio-



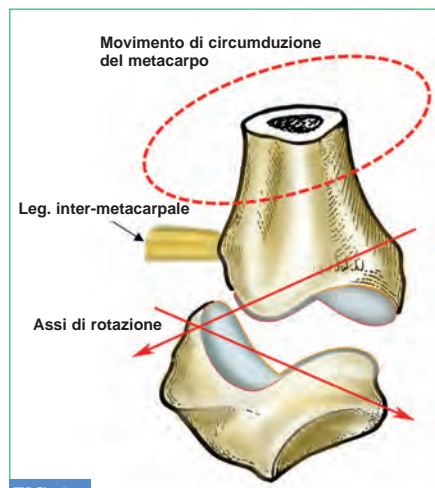


FIG. 1

**Articolazione trapezio-metacarpale.**

ne più qualificante: l'opposizione, ovvero la prensione (Caroli, 1996). Kapandji (1971) definisce la TM un'articolazione ad incastro reciproco o articolazione "a sella" e paragona questa articolazione ad un cavaliere in sella con le superfici di contatto, di aspetto torico, perfettamente combacianti (Bonola et Al., 1981). I movimenti si svolgono su due assi perpendicolari, consentendo con la loro combinazione una vera circumduzione, condizionata dal Legamento inter-metacarpale, che funge da perno (FIGG. 1, 2). Le strutture che sostengono e stabilizzano questa articolazione sono la Capsu-

la, i Legamenti extra-capsulari ed i Muscoli intrinseci ed estrinseci. Le strutture capsulo-legamentose della TM sono estremamente importanti, sia nel conferire la stabilità, sia nel guidare i movimenti complessi del pollice. La Capsula articolare è molto lassa e si inserisce lungo il contorno delle superfici articolari del trapezio e della base del metacarpo. Tale lassità è giustificata dal fatto che il I metacarpo deve permettere ampie possibilità di movimento e di rotazione al metacarpo sul proprio asse longitudinale (Caroli, 1996).

► **Legamenti della Capsula**

Il sistema legamentoso è altrettanto importante in quanto, oltre a garantire la stabilità della TM, arresta con la sua massima tensione i vari movimenti del I metacarpo, coadiuvato in questa funzione dalle strutture fasciali e muscolari. È necessario indicare – inoltre – che i Legamenti della TM, per la loro inserzione, concorrono a guidare i movimenti del pollice, principalmente quelli di rotazione assiale.

Dalla Capsula articolare si dipartono alcuni ispessimenti che danno luogo ai Legamenti:

- il Legamento dorso-radiale (LDR) o trapezio-metacarpale esterno di Ar-

nold arresta l'abduzione e favorisce la rotazione in pronazione del metacarpo;

- il Legamento dorso-ulnare (LDU) o trapezio-metacarpale interno di Arnold, molto spesso e largo, arresta il movimento di retroposizione e favorisce la rotazione in supinazione del metacarpo;
- il Legamento obliquo-anteriore (LOA). Alcuni autori descrivono due porzioni di detto legamento: una superficiale ed una profonda (*beak ligament*), particolarmente importante nello stabilizzare la TM nei gradi di massimo movimento di abduzione e di retroposizione del pollice;
- il Legamento inter-metacarpale (LIM), fibroso, spesso e corto: è teso tra la base del I e del II metacarpo; tale Legamento arresta il movimento di abduzione del I metacarpo. Il LIM è importantissimo poiché un suo allentamento provoca la sublussazione esterna della base del I metacarpo, che, come verrà illustrato in seguito, è una delle cause più importanti di **instabilità articolare** (Caroli, 1996) (FIG. 2).

► **Muscoli motori del pollice**

Come indicato da Kapandji (1971), la TM *lavora* in compressione come un giunto. I muscoli tenari, intrinseci, consentono di orientare il I metacarpo in tutte le direzioni dello spazio, come fosse un pilone cui si può cambiare l'orientamento modificando la tensione dei cavi. Sempre secondo questo Autore le componenti muscolari offrono supporto alla *coaptazione* articolare in tutte le posizioni, risultante dall'attivazione sinergica dei Muscoli agonisti ed antagonisti (Brunelli and Brunelli, 1996).

La mobilità è la funzione essenziale di opposizione del pollice; è permessa da 9 Muscoli motori:

- Muscoli estrinseci o Muscoli lunghi, in numero di 4, alloggiati nell'avambraccio. Tre sono per i movimenti di apertura della presa: Estensore lungo del pollice, Estensore breve del pollice e Abduttore lungo

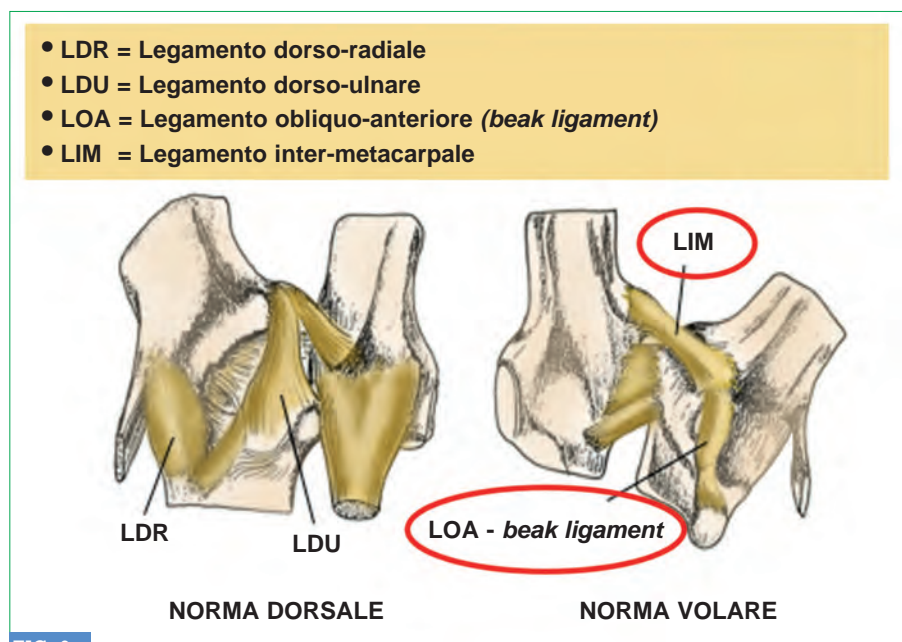


FIG. 2

**Legamenti della TM.**



del pollice; 1 per la presa di forza: Flessore lungo del pollice. Ricordo che i muscoli estrinseci sono i Muscoli motori per la presa di potenza;

- Muscoli intrinseci contenuti nell'e-minenza tenere e nel I spazio inter-osseo; svolgono un ruolo di precisione e di coordinazione durante le differenti prese e l'opposizione.
  - Il Gruppo esterno è composto da 3 Muscoli (Opponente, Abductore e Flessore breve del pollice) che hanno funzione sinergica di opposizione del pollice.
  - Il Gruppo interno è rappresentato dai Muscoli Adduttore e I Interosseo palmare.

Questi sono fondamentali per la presa/tenuta degli oggetti, perché svolgono la propria azione anche sulla **MF (metacarpo-falangea)** ed **IF (inter-falangea)** (flessione della prima ed estensione della seconda), rendendo maggiormente efficace la presa di opposizione con l'indice.

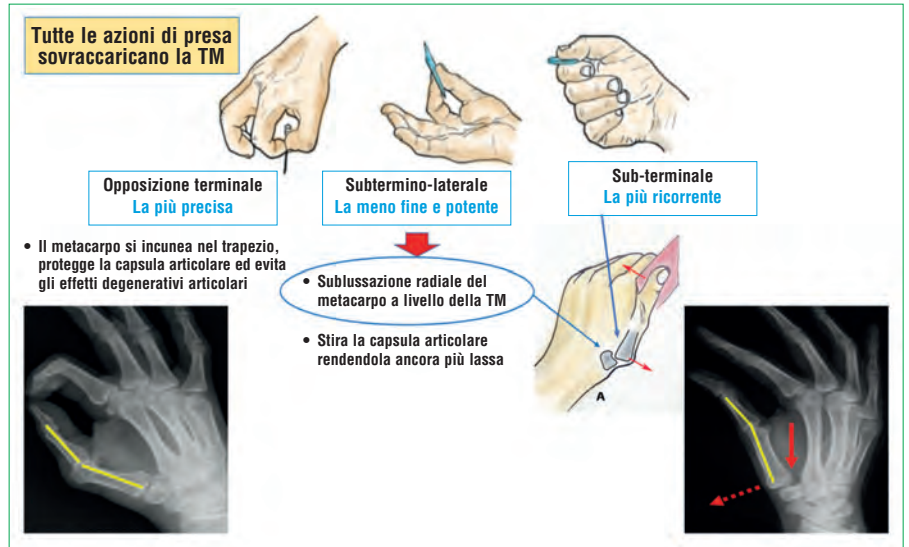
L'opposizione non è un movimento fisso: esiste, infatti, una gamma di opposizioni che realizzano una grande varietà di prese e di azioni secondo il numero delle dita coinvolte e la loro modalità di associazione (Kapandji, 1971).

- Le prese bi-digitali danno luogo alla classica pinza tra pollice ed indice; se ne possono distinguere 3 tipi: terminale, sub-terminale e sub-termino laterale.

– La prensione con opposizione terminale è la più fine e precisa poiché consente di afferrare saldamente un oggetto di piccolo calibro o di raccogliere un oggetto molto sottile. Il pollice si oppone con l'estremità del polpastrello alla superficie ungueale dell'indice.

In questa presa, poiché il metacarpo si incunea nel trapezio, protegge la Capsula articolare da qualsiasi forza tensiva ed evita gli effetti degenerativi articolari (FIG. 3).

– La prensione sub-terminale è quella più ricorrente e più istintiva: il pollice e l'indice si oppongono con la faccia palmare del polpastrello e possono – così – stringere oggetti di vario calibro, anche sottili, come un foglio di carta o una matita. In questa presa, si crea una notevole for-



**FIG. 3**  
Effetti della presa sulla TM.

za di tensione in senso radiale alla base del metacarpo che stira la capsula articolare ed il Legamento inter-metacarpale, rendendoli, nel tempo, sempre più lassi. Questa lassità produce instabilità articolare, causa della sublussazione radiale del metacarpo e dei processi degenerativi articolari.

– La prensione subtermino-laterale è quella meno fine e potente rispetto alle precedenti.

La faccia palmare del polpastrello del pollice si appoggia sulla faccia esterna della prima falange dell'indice creandosi, anche in questo caso, una notevole tensione radiale alla base del metacarpo con conseguente tendenza alla sublussazione della TM (Kapandji, 1971).

- La causa della RA è sempre da ricercarsi nell'**instabilità** della TM. Essa può essere primaria o secondaria (TAB. 1). Nell'iperlassità legamentosa l'instabilità è dovuta ad un eccesso di *range* di movimento.

In questo caso ha grossa rilevanza il Legamento palmare (*beak ligament*) che limita l'iperestensione del metacarpo e soprattutto il Legamento inter-metacarpale tra la base del I e del II metacarpo che si oppone alla sublussazione del I metacarpo in senso radiale, pur non limitando gli altri movimenti (FIG. 2).

La lassità e/o la degenerazione di questo Legamento producono movimenti anomali della TM, con incongruenza delle superfici articolari che scatenano rapi-

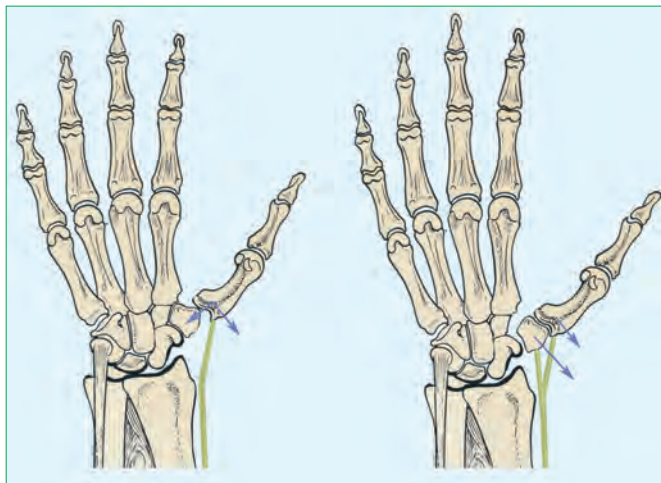
INSTABILITÀ PRIMARIA	INSTABILITÀ SECONDARIA
Ipoplasia del trapezio, anormale obliquità della sua sella	Rottura traumatica capsulo-legamentosa
Lassità congenita capsulo-legamentosa	Esiti di frattura del trapezio o della base del I metacarpo
Squilibrio muscolare da assenza di inserzione di uno dei tendini dell'ALP sul trapezio	Stress operativo da lavori ripetitivi con forte adduzione del pollice
Ipotonia muscolare della mano non dominante in soggetti anziani	

**TAB. 1**  
Cause d'instabilità della TM.



FIG. 4

**Instabilità dovuta all'assenza dell'intersezione Abditore lungo del pollice sul trapezio.**  
– Forze di tensione.



damente un quadro degenerativo.

– Altra causa riconosciuta e considerata la più frequente da Brunelli (2007) è l'instabilità dovuta all'assenza dell'inserzione dell'Abditore lungo del pollice (ALP) sul trapezio. Nel caso in cui l'ALP presenti una doppia inserzione distale sul trapezio e sulla base del I metacarpo, ad ogni contrazione dell'ALP tutta la colonna pollice-metacarpo-trapezio, si sposta in abduzione, mantenendo normali i rapporti articolari trapezio-metacarpali. Contrariamente, se manca l'inserzione sul trapezio, tutta la forza abducente si esercita sulla base del I metacarpo, provocando una notevole tensione sublussante con un deleterio effetto di taglio e danno cartilagineo della TM (FIG. 4).

– Gli stress ripetuti (*overuse*) sono un'al-

tra causa frequente di artrosi della TM; la TM è sottoposta ad un carico di lavoro notevole, poichè coinvolta nel 50%  $\approx$  delle azioni della mano. Si possono distinguere alcune attività e gesti abitudinari che favoriscono il deterioramento delle superfici articolari: la prensione ripetuta di piccoli oggetti determina la sollecitazione della TM in senso radiale che non consente di mantenere la base del metacarpo a contatto con la superficie articolare del trapezio (FIG. 3).

La forza lussante trasmessa sul metacarpo può essere moltiplicata fino a 12-120 volte (Cooney and Chao, 1977).

### SINTOMATOLOGIA

L'instabilità della TM è spesso asintomatica; con il tempo compare il dolore che porta il paziente alla visita medica.

– Il quadro clinico più frequente è inizialmente rappresentato da un dolore fastidioso e localizzato alla base del pollice che compare quando vengono eseguiti movimenti attivi in abduzione radiale come prese o pinze, e/o passivi in rotazione-opposizione come girare una chiave, svitare un tappo, girare una maniglia, scrivere con una penna sottile o anche solo abbottonarsi la camicia (Dias et Al., 2006).

Il paziente riferisce una riduzione della forza e della mobilità della mano.

In seguito il dolore compare anche a riposo, di notte, e si può irradiare al polso e all'avambraccio. Nelle fasi più avanzate il dolore è spontaneo ed è associa-

to a crepito osseo dovuto alla lassità articolare.

– Il paziente "usa" male il pollice per evitare il dolore: questo, con il tempo, provoca debolezza muscolare nell'apparato stabilizzatore della TM; il metacarpo perde la capacità di scorrere sul trapezio lungo l'asse di adduzione-abduzione, cui si aggiunge uno *shift* della base del metacarpo in direzione radiale.

La perdita di congruenza tra i capi ossei inficia la stabilità meccanica dell'articolazione: esita in una lussazione, con conseguente diminuzione dell'ampiezza dei movimenti (Pomerance, 1995).

Durante i movimenti di abduzione, la Capsula articolare viene stirata.

Alcune fibre capsulari sono indebolite e consentono alla base del metacarpo di sublussarsi dorsalmente; così, quando i Muscoli Adduttore e Flessore breve del pollice si contraggono, trazionano la parte distale del metacarpo verso il palmo.

Il risultato è uno scatto ("*tilt*" nella letteratura anglosassone) della superficie articolare alla base del metacarpo sulla sella del trapezio.

- Questo spostamento, seppur impercettibile, è la causa del dolore.

Questa è la ragione per cui in casi di RA impugnare e girare una chiave, sollevare una tazza o scrivere sono azioni che provocano dolore: esse infatti, seppur con movimenti di scarsa articularità, mettono sotto stress la TM ed i mezzi di contenimento della stessa (Dias et Al., 2006).

– I segni clinici prevalenti sono:

- deformazione e tumefazione alla base del I metacarpo (FIG. 5), causate dalla combinazione tra lussazione, infiammazione dell'articolazione e formazioni osteofitiche;
- 1° raggio in adduzione, più comune negli stadi avanzati;
- dolore alla palpazione;
- test di compressione assiale o Grind test positivo: il carico assiale sul trapezio, unitamente alla rotazione del metacarpo, scatenano dolore alla base del pollice;



FIG. 5

**Sublussazione del I metacarpo.**

- distrazione della TM, con o senza rotazione, che provoca un allungamento della capsula che, se infiammata, è dolente.

Con il progredire della malattia la sublussazione della TM produce una deviazione radiale della MF del pollice per la contrattura in adduzione del I metacarpo cui consegue una flessione dell'IF generando il quadro di "pollice a Z". Questo è espressione di uno dei quadri più compromessi della RA in cui, oltre alla TM, sono coinvolte la MF in iperestensione e l'IF in flessione.

### QUADRO RADIOGRAFICO – LA CLASSIFICAZIONE DI EATON-LITTER

La RA può essere diagnosticata attraverso un attento esame obiettivo.

Le radiografie del pollice nei 3 piani e la particolare proiezione in sollecitazione dell'articolazione basale sono necessarie per confermare la diagnosi.

La proiezione per l'articolazione basale in sollecitazione, quando eseguita correttamente, fornisce un'immagine eccellente per la valutazione del grado di sublussazione della TM.

In questa proiezione obliqua a 30°, è richiesto al paziente di comprimere le punte dei pollici una contro l'altra, mentre viene eseguito il radiogramma (FIG. 6).

– Le radiografie vanno sempre interpretate in relazione alla situazione clinica del paziente. Spesso, pazienti con quadri radiografici molto compromessi, riferiscono pochissimo o assenza di dolore; altri con RX negative o poco significative, possono presentare deficit funzionali severi con importante impatto sull'attività quotidiana e/o lavorativa. Non vi è indicazione per la RM e/o per l'ecografia; solo la TAC può essere utile quale indagine supplementare preoperatoria.

– Eaton e Glickel (Glickel, 2001) hanno descritto un metodo per classificare le modificazioni patologiche della RA in base all'aspetto nelle proiezioni radiografiche standard e in quelle sotto sollecitazione.

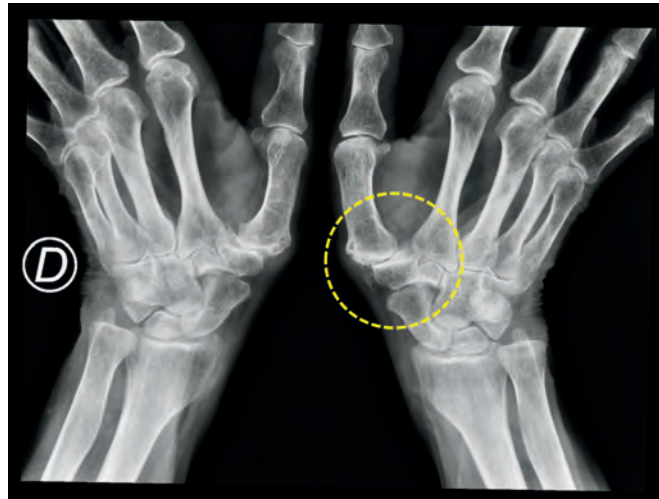


FIG. 6

Proiezione in sollecitazione.

Metodo rivelatosi utile anche per la pianificazione medica e l'eventuale chirurgia.

– Attualmente la classificazione più usata è quella di Eaton-Littler modificata da Brunelli (Barra *et Al.*, 2003) che, oltre al quadro radiografico, contempla anche quello clinico (TAB. 2).

### RIZOARTROSI – TRATTAMENTO CONSERVATIVO

Il trattamento in tutte le fasi della malattia è inizialmente di tipo conservativo.

– Il primo cardine è l'applicazione di un tutore notturno e possibilmente diurno per 2-3 settimane (Swigart *et Al.*, 1999); la riduzione dei movimenti e dell'attrito dei capi articolari porta alla diminuzione del dolore e all'irrigidimento delle strutture capsulo-legamentose con riduzione della sublussazione (Pomerance, 1995). A questo si possono associare i condroprotettori che trovano la massima efficacia terapeutica se l'articolazione è immobilizzata; infatti, non essendovi l'*effetto usura*, la cartilagine si può rigenerare (Towheed *et Al.*, 2005).

La sinergia di questi due provvedimenti può garantire un buon risultato.

Il trattamento conservativo necessita di un inquadramento precoce del processo degenerativo (Towheed *et Al.*, 2005) perché è più efficace, soprattutto negli stadi iniziali (1° - 2°).

Gli obiettivi del trattamento conservativo sono:

- ridurre il dolore alla base del pollice, sia a riposo sia durante lo svolgi-

mento delle usuali attività quotidiane;

- evitare il sovraccarico della TM, insegnando al paziente corrette modalità di prensione, favorendo la presa con opposizione terminale (FIG. 3);
- garantire stabilità alla TM con il tutore riducendo contemporaneamente la sublussazione radiale del metacarpo.



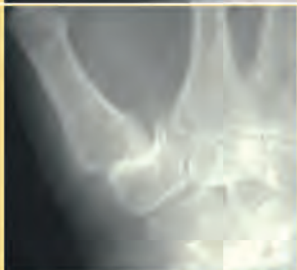

– Le iniezioni con corticosteroidi agiscono sul dolore; vengono talora utilizzate quando il dolore è insopportabile (Pellegrini, 1992; Swigart *et Al.*, 1999). Tali iniezioni, se ripetute, hanno efficacia sempre minore e danneggiano irrimediabilmente la cartilagine articolare (Burton *and* Pellegrini, 1986; Swigart *et Al.*, 1999).

### RIZOARTROSI – TRATTAMENTO CON MD-SMALL JOINTS

Se il trattamento iniziale conservativo non produce effetti positivi, prima di intraprendere un trattamento chirurgico definitivo, può essere presa in considerazione la terapia iniettiva endo- e peri-articolare.

Le strutture anatomiche componenti il comparto di contenimento/stabilizzazione sono: la Capsula articolare, i Legamenti e le Membrane fibrose che forniscono la "tenuta diretta", mentre i Tendini ed Muscoli garantiscono la "tenuta indiretta".



STADIO	RADIOGRAFIA	SEGNI CLINICI	ELEMENTI ACCESSORI
1		La sublussazione della TM è inferiore ad 1/3 La sclerosi subcondrale inizia ad essere manifesta insieme ad una iniziale diastasi dei capi articolari Instabilità, dolore iniziale	Sublussazione della base del I metacarpo sotto sforzo in abduzione o nelle manovre semeiologiche (dinamiche) Eventuale ipoplasia del trapezio all'esame RX
2		La sublussazione è maggiore di 1/3 La capsula inizia ad essere piuttosto lassa Compaiono i primi osteofiti di dimensioni superiori ai 2 mm Dolore frequente da sforzo Modesta limitazione funzionale	Instabilità Restringimento della rima articolare, modesti segni artrosici Appuntamenti osteofitici
3		Lo spazio articolare risulta notevolmente ridotto così come la sclerosi è sempre più evidente Dolore costante e più forte, rigidità Limitazione funzionale Crepito alla palpazione della base del pollice con deformità associate più o meno evidenti	Dolore continuo Limitazione severa
4		Gravi alterazioni anatomiche e radiografiche che danno luogo ad impotenza funzionale Rigidità della TM Grave limitazione funzionale	Dolore diminuito in relazione alla rigidità, talora assente

TAB. 2

Classificazione di Eaton-Litter mod. da Brunelli.

- Le strutture extra-articolari sono costituite da collagene Tipo I (COL1): la quantità e la qualità di questa macromolecola a tripla elica garantiscono un movimento articolare fisiologico, ottimale e ripetuto nel tempo.
- Con il progredire dell'età, tutto il COL1 costituente le strutture peri- ed intra-articolari subisce importanti variazioni quali/quantitative (discrepanza tra neofibrillogenesi e fibrillolisi) con progressivo depauperamento e/o danneggiamento di COL1 adeguato, per cui i capi ossei articolari risultano maggiormente mobili lungo i fisiologici piani di escursione, non più saldamente tenuti *in situ*. L'iper mobilità delle articolazioni

porta ad appoggi anomali con conseguente infiammazione, prima, e degenerazione poi, della cartilagine articolare, *primum movens* verso la degenerazione artrosica (Milani, 2019).

- In buona sintesi: lo scorretto posizionamento di due capi articolari contigui formanti un'articolazione secondo quanto stabilito dalla biomeccanica fisiologica provoca usura, dolore e difficoltà di movimento. Il tenocita, fibrocita molto specializzato, è la cellula che produce il COL1; sintetizza anche i **Proteoglicani (PGs)** di matrice e le Metalloproteinasi (MMPs) (Bernardini, 2018) coinvolte nella degradazione delle fibre vecchie o lesionate dal processo infiam-

matorio/traumatico.

- L'evento primario nel processo artrosico è da ricercare nella riduzione ed alterazione dei PGs: fattori meccanici, chimici o citologici comportano la depolimerizzazione delle catene di Glicosaminoglicani (GAGs) che, interrompendosi, causano la diminuzione di resistenza della matrice cartilaginea articolare.

- In conseguenza di questi eventi, si frammentano anche le fibre collagene non adeguatamente protette dalla matrice; la cartilagine, persa così la propria elasticità, si usura (Scagliati, 1995).

Tutte le strutture extra- ed intra-articolari sono costituite fondamentalmente da collagene, da cui l'utilità di derivarne strumenti terapeutici che consentano al medico di contrastare le patologie osteo-artro-miofasciali (Stone *et Al.*, 1997; Milani, 2010; 2013; 2019).

#### ► MD-Small Joints

I Guna Collagen Medical Device sono prodotti iniettabili (p.a., i.a., s.c., i.d., i.m.) costituiti da collagene di origine suina (il collagene suino è il più simile ed affine al collagene umano) e da una o più sostanze ancillari caratterizzata/e da un particolare tropismo per i vari e specifici Distretti anatomici ai quali il collagene può essere veicolato con maggiore efficacia e specificità (Milani, 2013; 2019).

I Guna Collagen Medical Device forniscono collagene sotto forma di tropocollagene che viene assemblato a collagene in presenza dell'enzima lisinidrossilasi, a livello della matrice extracellulare (ECM); esso agisce – quindi – da *bio-scaffold* (Milani, 2010).

- La deposizione di fibre collagene neosintetizzate nell'area danneggiata secondaria ad iniezione loco-regionale dei MDs produce un significativo miglioramento delle qualità meccaniche del Tessuto lesionato; in particolar modo vengono ripristinate le caratteristiche di **anisotropia**. L'anisotropia è una proprietà meccanica del collagene: essa descrive le capacità delle sue fibre di propagare forze tensili in una unica direzione preferenziale.



Grazie all'orientamento delle fibre di collagene in un'unica direzione si ottiene un corretto supporto meccanico per un funzionamento ottimale (Milani, 2019).

I Guna Collagen Medical Device migliorano l'assetto istologico delle strutture anatomiche in cui è presente il collagene e forniscono un supporto meccanico (*bioscaffold*) con evidente effetto positivo sulla stabilizzazione della ipermobilità articolare, sul movimento, sul dolore e sulla qualità di vita; hanno attività ristrutturante, di riparazione e rimodellamento, contribuiscono al contenimento del deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei Tessuti, a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui l'invecchiamento, i vizi posturali, le malattie croniche concomitanti, i traumi e le lesioni (AA.VV., 2011).

– **MD-Small Joints**, oltre a collagene, contiene *Viola odorata*, sostanza ancillare che trova indicazione – tra le altre – nei dolori reumatici delle articolazioni del polso con algie che si irradiano all'avambraccio (AA.VV., 2011).

## MATERIALI E METODI

In questo studio clinico sono stati inclusi **22 pazienti** (3 M; 19 F) sofferenti di RA.

In 4 pazienti la patologia era bilaterale; in questo lavoro è stato preso in considerazione il lato più compromesso.

	Età aa	DASH	VAS	Grind test
Media	<b>61,22</b>	<b>50,72</b>	<b>7,14</b>	<b>2,25</b>
Minima/o	44	16,5	5	1
Massima/o	78	75,25	9	3

TAB. 3

Inquadramento dei pazienti all'inclusione.

– Tutti i pazienti sono stati testati con il questionario **DASH** per la valutazione della perdita di funzione (valori da 0 a 100; 100 = massima disabilità), con la Scala **VAS** (valori da 1 a 10) e con il **Grind test** per la valutazione della lassità capsulo-ligamentosa (G0 = non lassità articolare; G1 = poco lassa; G2 = lassa; G3 = molto lassa).

– L'età media dei pazienti era di 61,2 anni (min 44, max 78): 12 pazienti in stadio 2 e 10 pazienti in stadio 3; 10 pazienti presentavano una lassità massima G3, 5 una lassità minore G2, 7 una lassità minima G1, nessuno G0.

Tutti i pazienti al momento dell'inclusione presentavano riduzione della forza e limitazione funzionale del I raggio. Per quanto riguarda la lateralità, 7 pazienti (33%), presentavano RA alla mano non dominante.

Questa alta percentuale si spiega con il fatto che la mano non dominante, in molte attività, deve tenere una presa statica prolungata nel tempo con conseguenti severi fenomeni di *overuse*.

Basti pensare ad es. ad un soggetto che sostiene con forza una lastra di metallo

o altro materiale per poterla lavorare con la mano dominante.

Nei soggetti anziani, invece, è spesso dovuta all'ipotonia muscolare della mano non dominante: questo spiega quanto siano importanti anche le strutture che agiscono sulla "tenuta indiretta", i Tendini ed i Muscoli.

Il **DASH** medio era di **50,72** alla prima visita con minimo di 16,5 e massimo di 75,25; la **VAS** media era di **7,14** alla prima visita con minimo di 5 e massimo di 9; il Grind test medio era di **2,25** con minimo di 1 e massimo di 3 (TAB. 3).

– In un primo momento terapeutico i pazienti sono stati trattati solo con drenanti della matrice (**Lymphomyosot**<sup>®</sup> gtt e **Galium-Heel**<sup>®</sup> gtt) e il basificante **Gunabasic** (la sera).

Lymphomyosot<sup>®</sup> è stato scelto per l'azione drenante linfatica sulla stasi e sull'edema; Galium-Heel<sup>®</sup> per l'azione detossicante a livello connettivale e per l'effetto positivo sul ricambio della matrice, grazie al quale il medicinale è in grado di antagonizzare la gelificazione del connettivo, contrastando in tal mo-



FIG. 7

Infiltrazione intra- e peri-articolare.



FIG. 8

Infiltrazione della 1ª commissura.



Settimane	0	1	Diff 1° settimana	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Δ	%
DASH	50,72	39,87	21,39%	29,71	24,54	18,00	18,25	20,18	16,50	18,75	14,75	8,13	42,59	83,97
VAS	7,14	6,60	7,56%	5,06	4,44	3,85	3,60	4,20	4,29	2,80	3,33	3	4,14	57,98
Grind test	2,25	2	11,11%	1,367	1,233	0,923	1,111	0,714	0,8	0,667	0,5	0,5	1,75	77,7

TAB. 4

Valori DASH, VAS e Grind test prima e dopo trattamento (10 controlli).

do la spinta degenerativa e la tendenza all'infiammazione cronica.

– Dopo una settimana di terapia domiciliare i pazienti iniziavano il trattamento ambulatoriale con MD-Small Joints (1 flaconcino = 2 ml), cui veniva aggiunto 0,5 ml di Lidocaina 2%. L'iniezione i.a. veniva eseguita con 0,7-0,8 ml (tale è la capacità media della TM); la quantità restante (1,0 ml ≈) in sede peri-articolare (FIG. 7).

Venivano inoltre usati 0,5 ml ≈ per una seconda infiltrazione peri-articolare a livello della 1<sup>a</sup> commissura al fine di aggredire la parte profonda della Capsula tra il I ed il II metacarpo, ma soprattutto per infiltrare il Legamento inter-metacarpale con l'intento di stabilizzarlo e di ridurre il conflitto dovuto alla sua lassità (FIGG. 2,8).

Le iniezioni venivano effettuate ogni settimana per 3 o 4 volte; la 4<sup>a</sup> o la 5<sup>a</sup>

venivano effettuate dopo 2 settimane. In 8 pazienti si è reso necessario un ulteriore trattamento dopo altre 2 settimane.

– Alcuni pazienti hanno accusato una recrudescenza della sintomatologia dopo la 1<sup>a</sup> o la 2<sup>a</sup> somministrazione; in 6 casi si è dovuto temporaneamente sospendere la terapia, ma al controllo della settimana successiva il peggioramento era completamente regredito; in alcuni casi vi è stato un miglioramento clinico e psicologico, per cui in tutti i pazienti si è ripreso il trattamento (nessun drop out).

Nessun paziente ha avuto necessità di assumere FANS.

Solo ad una paziente, molto ansiosa, si è provveduto a praticare l'anestesia del ramo superficiale del nervo radiale, prima della procedura descritta, per eliminare il dolore delle iniezioni i.a. e p.a.

L'aggiunta di un quantitativo minimo di Lidocaina 2% ha consentito una notevole compliance dei pazienti.

La casistica ha confermato la maggior incidenza di RA nel genere femminile.

## RISULTATI

In questo lavoro sono stati inclusi: **1)** pazienti che accusavano dolore in stadi troppo precoci per poter ipotizzare un trattamento chirurgico; **2)** pazienti che non avevano risposto a precedenti terapie, come quella steroidea; **3)** pazienti che, pur avendo indicazione chirurgica, rifiutavano l'intervento.

In ogni caso, si ritiene che più precocemente venga iniziato questo trattamento, maggiori saranno le possibilità di un'efficace risposta clinica.

– L'analisi dei valori DASH, VAS e Grind test dimostra che dopo la prima settimana di trattamento solo con Lymphomyosot®, Galium-Heel® e Gunabasic si è ottenuto un miglioramento del **21,39%** del valore DASH, del **7,56%** del valore VAS e dell'**11,11%** del valore Grind test. Questi dati dimostrano l'efficacia di questo tempo terapeutico preliminare (TAB. 4).

• Valutando poi la differenza dall'inizio alla fine della terapia si evince che il valore DASH si è ridotto di **42,59 punti** (incremento della funzione del **83,97%**); il dolore, secondo la Scala VAS, si è ridotto da **7,14 a 3** con un Delta di **4,14** e conseguentemente una diminuzione del **57,98%**, mentre la lassità è passata da Grind test **2,25 a Grind test 0,5** (miglioramento di **1,75 punti**), ovvero un incremento della tensione capsulo-legamentosa del **77,7%** (TAB. 4).

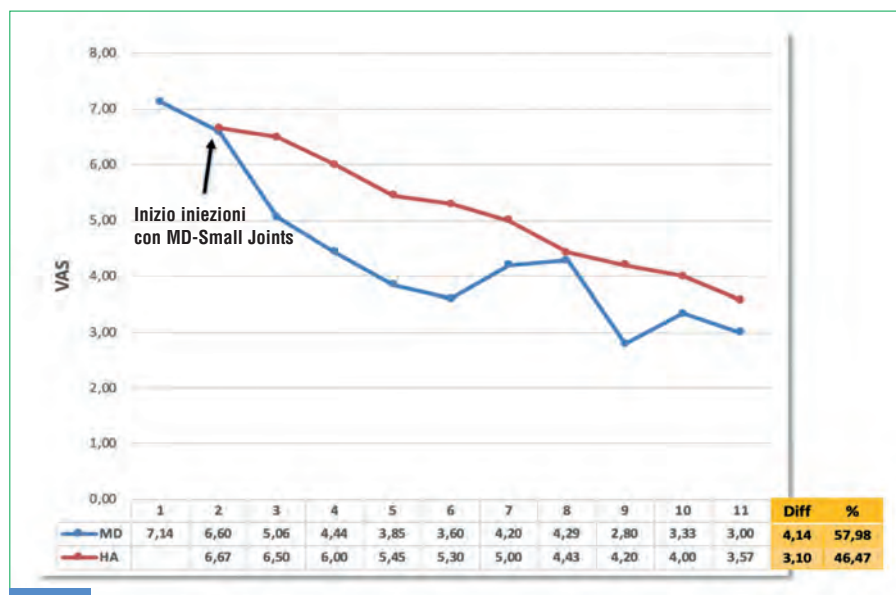


FIG. 9

Confronto VAS: MD-Small Joints vs Acido ialuronico.



## CONFRONTO MD-SMALL-JOINTS VS ACIDO IALURONICO

Il trattamento iniettivo intra-articolare con Acido ialuronico (HA, *Hyaluronic Acid*, NdR) è stato ed è tuttora un altro caposaldo della terapia della RA, utilizzato da Fisiatri e Chirurghi della mano (Strass *et Al.*, 2009; Volpi *et Al.*, 2009; Iannitti *et Al.*, 2011).

– Se si confrontano i valori ottenuti con MD-Small Joints con quelli ottenuti in un lavoro analogo eseguito dallo scrivente (Brunato, 2012) su 51 pazienti trattati con 3 iniezioni endo-articolari di HA somministrate a distanza di 3 settimane l'una dall'altra, si evidenziano queste diversità: a 10 settimane la VAS scende da 6,67 a 3,57.

La differenza è di **3,10** punti contro i **4,14** di MD-Small Joints, il che dimostra un'efficacia maggiore nel controllo del dolore di **1,4 punti** di MD-Small Joints (+ **11,51%**) vs HA.

Quello che colpisce maggiormente è la precoce e netta diminuzione del dolore fin dalle prime settimane di trattamento con MD-Small Joints rispetto all'HA (FIG. 9).

– Confrontando i valori DASH, la riduzione è di 42,59 punti con MD-Small Joints rispetto ai 27,51 punti con HA, un miglioramento della funzione della mano di + **25,7%**.

Con MD-Small Joints l'attività lavorativa quotidiana, verificata con il questionario DASH, era mantenuta con una dolabilità nettamente inferiore (FIG. 10).

Se si convertono tutti i valori rilevati con DASH, VAS e Grind test, **in scala a 10**, si evince che il miglioramento dei valori DASH e VAS è direttamente proporzionale alla diminuzione del Grind test, ovvero alla riduzione della lassità articolare. Il ripristino della tensione articolare è dovuto all'effetto diretto delle iniezioni con MD-Small Joints sulle strutture capsulo-legamentose ed in particolare sul Legamento inter-metacarpale.

Questa è la dimostrazione clinica osservazionale che l'iniezione locale di MD-Small Joints, ripristinando l'anisotropia

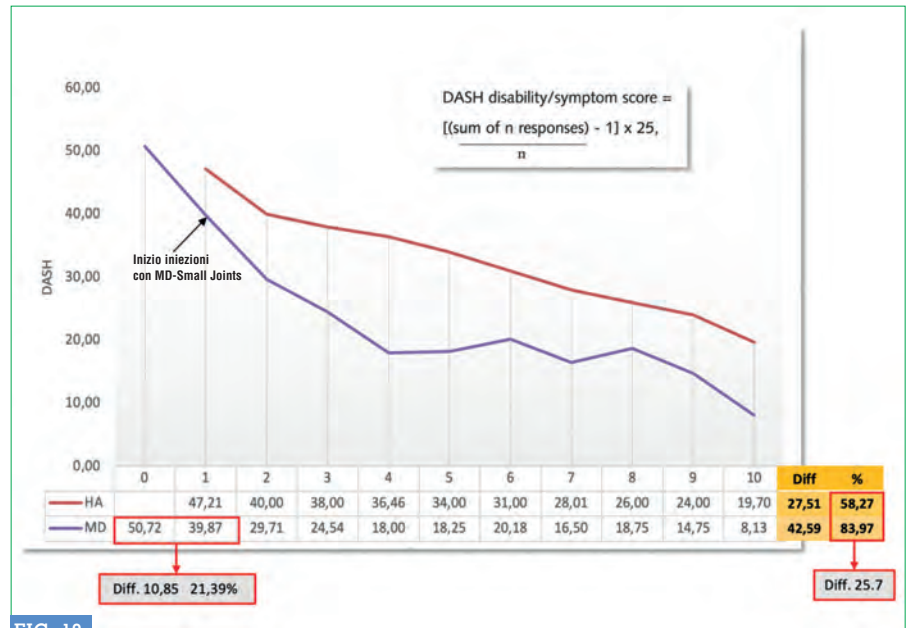


FIG. 10

Confronto DASH: MD-Small Joints vs Acido ialuronico.

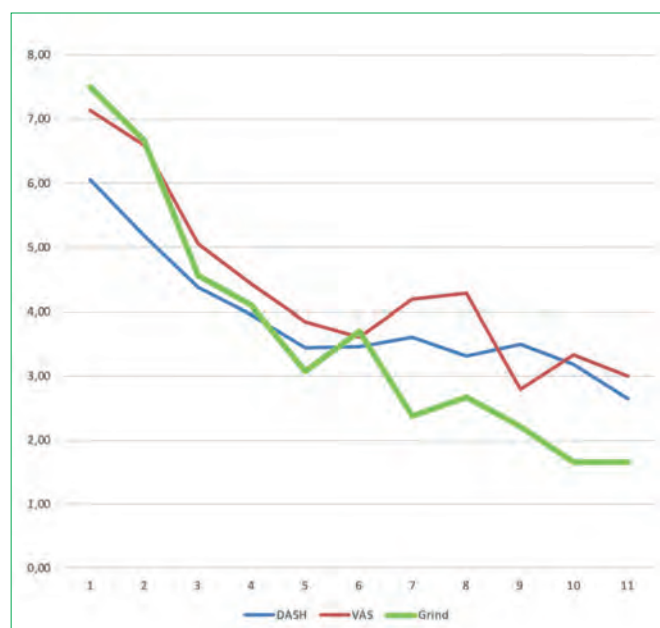


FIG. 11

Comparazione dei valori DASH e VAS in funzione dei valori Grind test.

del collagene, produce un significativo ed immediato miglioramento delle qualità meccaniche del Tessuto danneggiato da cui il miglioramento clinico della RA (FIG. 11).

## DISCUSSIONE

Il trattamento iniettivo della RA con MD-Small Joints ha nettamente migliorato la sintomatologia dei pazienti in pochissime settimane; soprattutto il do-

lore è francamente diminuito, fin da subito, grazie alla rapida riduzione della lassità articolare, dimostrandosi più efficace della terapia con HA.

La maggior parte degli autori (Dias *et Al.*, 2006) considera il trattamento della RA con l'immobilizzazione e l'assunzione di FANS per 2-3 mesi; se la sintomatologia non regredisce, si deve prendere in considerazione l'intervento chirurgico.

Le iniezioni con corticosteroidi agisco-





no sul dolore e possono trovare indicazione quando la terapia conservativa non è stata efficace (Pellegrini, 1992; Swigart *et Al.*, 1999) ma è stato accertato che iniezioni ripetute hanno efficacia decrescente, oltre a danneggiare irrimediabilmente la capsula e la cartilagine articolare (Burton *and* Pellegrini, 1986; Swigart *et Al.*, 1999).

Il trattamento con HA si è dimostrato meno efficace.

► MD-Small Joints si è dimostrato efficace nel ritardare l'eventuale intervento chirurgico garantendo al paziente un rapido miglioramento clinico ed un'aspettativa di rallentamento della patologia; tutto questo in assenza di effetti collaterali e con ottima tollerabilità. ■

#### Ringraziamenti

– Ringrazio vivamente il Prof. Leonello Milani per i competenti consigli, l'importante contributo e la sempre costante disponibilità.

#### Bibliografia

- AA.VV. – Guna Collagen Medical Device (Dossier). Guna Ed., Milano; **2011**.
- Barra V. *et Al.* – Artroplastica in sospensione secondo Ceruso nelle rizoartrosi di grado avanzato. Riv. Chir. Mano. **2003**, 40(3); 221-227.
- Bernardini G. – Rizoartrosi e omeosiniatria. Efficacia di Zeel®T e di MD-SMALL JOINTS a confronto. La Med. Biol., **2018**/2; 15-23.
- Bonola A., Caroli A., Celli L. – La Mano. Piccin Ed., Padova; **1981**.
- Brunato F. – Il trattamento della rizoartrosi trapezio-metacarpale con Acido ialuronico. Atti 50° Congresso Nazionale SICM, Padova; **2012**.
- Brunelli G.A. – La Mano. Manuale di chirurgia. Pagg. 340-349. Ed Hermes. Milano; **2007**.
- Brunelli G.R. *and* Brunelli G.A. – Considerazioni anatomico-patogenetiche. In La Rizoartrosi. Volume 1, pagg. 29-36. Monografie della Società Italiana di Chirurgia della Mano. Mattioli Ed., Parma; **1996**.
- Burton R.I. *and* Pellegrini V.D. – Surgical management of basal joint arthritis of the thumb. Part II: ligament reconstruction with tendon interposition arthroplasty. J Hand Surg Am. **1986** May; 11(3):309-24.
- Caroli A. – Anatomia descrittiva e funzionale della trapezio-metacarpica. In La Rizoartrosi. Volume 1, pagg. 7-28. Monografie della Società Italiana di Chirurgia della Mano. Mattioli Ed., Parma; **1996**.
- Cooney W.P. *and* Chao E.Y.S. – Biomechanical

analysis of static forces in the thumb during hand function. J. Bone Joint Surg. 59A, 27; **1977**.

- Dias R., Chandrasenan J., Rajaratnam V., Burke F.D. – Basal thumb arthritis. Postgrad Med J. **2006** Jan; 83(975): 40-43.
- Glickel S.Z. – Clinical assessment of the thumb trapeziometacarpal joint. Hand Clin. 2001 May;17(2):185-95.
- Iannitti T. *et Al.* – Intra-articular injections for the treatment of osteoarthritis: focus on the clinical use of hyaluronic acid. Drugs R D. **2011**;11(1):13-27.
- Kapandji A. – La rotation du pouce sur son axe longitudinal lors de l'opposition. Rev Chir. Orthop. 57, 1, 3-12; **1971**.
- 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.
- 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.
- Milani L. – I Guna Collagen Medical Devices 10 anni dopo. - Analisi ragionata di 2 recenti importanti ricerche e *update* della letteratura. La Med. Biol., **2019**/2; 3-18.
- Pellegrini V.D. Jr – Osteoarthritis at the base of the thumb. Orthop Clin North Am **1992** Jan; 23(1):83-102.
- Pomerance J.F. – Painful basal joint arthritis of the thumb. Part II: treatment. Am J Orthop. **1995** Jun; 24(6):466-72.
- Scagliati A. – Quindici casi di artrosi polidistrettuale: un esempio di trattamento biologico. La Med. Biol., **1995**/Suppl. al n° 3; 48-50.
- Sollazzo V. *et Al.* – La stabilizzazione tendinea dinamica dell'articolazione trapezio-metacarpale con tendine dell'abditore lungo del pollice nel trattamento chirurgico della rizoartrosi: la nostra esperienza. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia. **2006**, 32; 241-5.
- Stone K.M. *et Al.* – Regeneration of meniscal cartilage with the use of a collagen scaffold. Analysis of preliminary data. J. Bone Joint Surg. Am., **1997** Dec, 79(12); 1770-7.
- Strass E.J. *et Al.* – Hyaluronic Acid Viscosupplementation and Osteoarthritis. Current Uses and Future Directions. The American Journal of Sports Medicine, Vol. 37, N° 8; **2009**.
- Swigart C.R. *et Al.* – Splinting in the treatment of arthritis of the first carpometacarpal joint. J Hand Surg. **1999**; 24, 86-91.
- Towheed T.E. *et Al.* – Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. **2005** Apr 18;(2): CD002946.
- Volpi N. *et Al.* – Role, metabolism, chemical modifications and applications of hyaluronan. Curr Med Chem. **2009**; 16 (14): 1718-45.

#### N.d.R.

Le voci bibliografiche Bernardini G., **2018**, Milani L., **2010**; **2013**; **2019**; Scagliati A., **1995** sono consultabili in [www.medibio.it](http://www.medibio.it) → **La Medicina Biologica**.

#### Riferimento bibliografico

BRUNATO F. – Il trattamento della Rizoartrosi con MD-Small Joints. La Med. Biol., **2021**/3; 3-12.

#### autore

#### Dott. Fabio Brunato

– Specialista in Chirurgia d'urgenza  
Chirurgia della Mano

Via Rolando da Piazzola, 11  
I – 35139 Padova



F. Brunato

## RIASSUNTO

La Rizoartrosi è un'affezione molto diffusa; colpisce il 20% della popolazione adulta e rappresenta circa il 10% delle localizzazioni artrosiche; è più frequente nella femmina rispetto al maschio (rapporto 4:1). Il sintomo iniziale è il dolore all'articolazione trapezio-metacarpale (TM) cui segue la difficoltà di svolgere attività quotidiane come girare una chiave o aprire una bottiglia. Il trattamento è inizialmente di tipo conservativo con l'applicazione di tutori di immobilizzazione e la contemporanea assunzione di condroprotettori. Se questo trattamento non ha buon esito, prima di intraprendere il trattamento chirurgico definitivo, si può intervenire con la terapia iniettiva locale con collagene. I Collagen Medical Device migliorano le qualità meccaniche della capsula articolare ripristinando le caratteristiche di anisotropia del collagene con evidente effetto positivo sulla stabilizzazione della ipermobilità articolare, sul movimento, sul dolore e sulla qualità della vita. Lo scopo di questo lavoro è valutare l'efficacia dell'iniezione intra- e peri-articolare con MD-Small Joints in pazienti affetti da Rizoartrosi prima di essere sottoposti alla terapia chirurgica definitiva.

– In questo studio clinico sono stati inclusi 22 pazienti (3 M; 19 F) e valutati per 10 settimane con le scale DASH, VAS e Grind test. Il trattamento è stato ottimamente tollerato e non si sono osservati effetti collaterali. Il miglioramento ottenuto è stato del 60-80%  $\approx$  in tutte le scale di valutazione. Questo studio dimostra che il miglioramento clinico è direttamente proporzionale alla riduzione della lassità articolare e che questa è in funzione dell'efficacia di MD-Small Joints sul collagene articolare.

**PAROLE CHIAVE** RIZOARTROSI, COLLAGEN MEDICAL DEVICE, MD-SMALL JOINTS, DOLORE ALLA MANO, DASH, VAS, GRIND TEST, COLLAGENE

**SUMMARY:** Rhizarthrosis is a very widespread disease; it affects 20% of the adult population and represents about 10% of all osteoarthritic locations; it is more frequent in females than in males (4:1 ratio). The initial symptom is TM pain followed by difficulty in performing daily activities such as turning a key or opening a bottle. The treatment is initially conservative with the application of immobilization braces and the simultaneous use of chondroprotectors. If this treatment is not effective, before undertaking the definitive surgical treatment, infiltrative therapy with Collagen may be considered. Collagen MDs improve the mechanical qualities of the joint capsule by restoring the anisotropic characteristics of the tissue with an evident positive effect on the "joint hypermobility stabilization", movement, pain and quality of life.

– The purpose of this trial is to evaluate the efficacy of the endo- and peri-articular injection of MD-Small Joints in patients suffering from rhizarthrosis before undergoing definitive surgical therapy. In this clinical study, 22 patients (3 M; 19 F) were included and assessed for 10 weeks with the DASH, VAS scales and Grind Test. The treatment was well tolerated, and no side effects were observed. The improvement obtained was approximately 60-80% of all rating scales. This trial shows that clinical improvement is directly proportional to the reduction in joint laxity and is therefore a function of the effectiveness of MD-Small Joints on joint collagen.

**KEY WORDS:** RHIZOARTHROSIS, COLLAGEN MEDICAL DEVICE, MD-SMALL JOINTS, HAND PAIN, DASH, VAS, GRIND TEST, COLLAGEN

## IL TRATTAMENTO DELLA RIZOARTROSI CON MD-SMALL JOINTS

### THE TREATMENT OF RHIZOARTHROSIS WITH MD-SMALL JOINTS

#### LA RIZOARTROSI

La Rizoartrosi (RA) è l'artrosi dell'articolazione trapezio-metacarpale (TM). Il termine Rizoartrosi ha etimologia greca: *rizos* significa "radice"; questa articolazione, infatti, è situata alla radice del pollice.

– La RA è un'affezione molto diffusa; colpisce il 20% della popolazione adulta (Barra *et al.*, 2003) e rappresenta circa il 10% di tutte le localizzazioni artrosiche del corpo umano (Sollazzo *et al.*, 2006). La RA è più frequente nella femmina rispetto al maschio (rapporto 4:1) e si manifesta generalmente tra la quinta e la sesta decade di vita.

Nella femmina esordisce frequentemente in coincidenza della menopausa, mentre nel maschio è maggiormente correlata a fenomeni di *overuse* (Bonola *et al.*, 1981).

La TM svolge un ruolo fondamentale nelle normali funzioni del pollice: tutte le azioni di presa sovraccaricano la TM

poiché l'asse del pollice fa forza e fulcro su questa articolazione.

Tale forza trasmette una sollecitazione in senso radiale alla base del metacarpo che, nel tempo, provoca la riduzione della tensione dell'Apparato capsulo-legamentoso (Bernardini, 2018), da cui derivano un'iperlassità articolare ed una sublussazione del I metacarpo.

- Il movimento preternaturale dei capi ossei altera la superficie articolare; si assiste ad una progressiva riduzione dello spessore cartilagineo e successiva comparsa di dolore e di artrosi. La sintomatologia è bilaterale nel 50% dei casi.

#### ANATOMIA FUNZIONALE

La TM può essere considerata l'articolazione più complessa del corpo umano in quanto deve consentire al pollice di effettuare le pinze volo-volari con le dita lunghe; in altri termini deve permettere alla mano di svolgere la sua funzio-

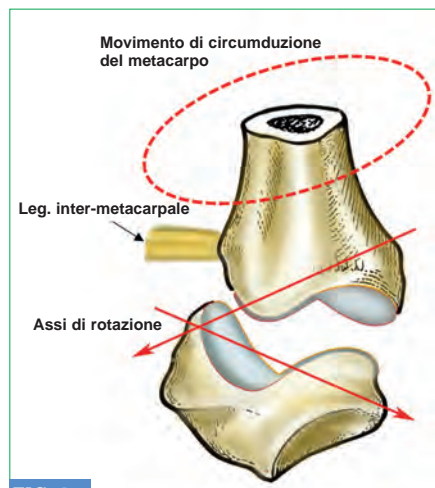


FIG. 1

**Articolazione trapezio-metacarpale.**

ne più qualificante: l'opposizione, ovvero la prensione (Caroli, 1996). Kapandji (1971) definisce la TM un'articolazione ad incastro reciproco o articolazione "a sella" e paragona questa articolazione ad un cavaliere in sella con le superfici di contatto, di aspetto torico, perfettamente combacianti (Bonola et Al., 1981). I movimenti si svolgono su due assi perpendicolari, consentendo con la loro combinazione una vera circumduzione, condizionata dal Legamento inter-metacarpale, che funge da perno (FIGG. 1, 2). Le strutture che sostengono e stabilizzano questa articolazione sono la Capsu-

la, i Legamenti extra-capsulari ed i Muscoli intrinseci ed estrinseci. Le strutture capsulo-legamentose della TM sono estremamente importanti, sia nel conferire la stabilità, sia nel guidare i movimenti complessi del pollice. La Capsula articolare è molto lassa e si inserisce lungo il contorno delle superfici articolari del trapezio e della base del metacarpo. Tale lassità è giustificata dal fatto che il I metacarpo deve permettere ampie possibilità di movimento e di rotazione al metacarpo sul proprio asse longitudinale (Caroli, 1996).

► **Legamenti della Capsula**

Il sistema legamentoso è altrettanto importante in quanto, oltre a garantire la stabilità della TM, arresta con la sua massima tensione i vari movimenti del I metacarpo, coadiuvato in questa funzione dalle strutture fasciali e muscolari. È necessario indicare – inoltre – che i Legamenti della TM, per la loro inserzione, concorrono a guidare i movimenti del pollice, principalmente quelli di rotazione assiale.

Dalla Capsula articolare si dipartono alcuni ispessimenti che danno luogo ai Legamenti:

- il Legamento dorso-radiale (LDR) o trapezio-metacarpale esterno di Ar-

nold arresta l'abduzione e favorisce la rotazione in pronazione del metacarpo;

- il Legamento dorso-ulnare (LDU) o trapezio-metacarpale interno di Arnold, molto spesso e largo, arresta il movimento di retroposizione e favorisce la rotazione in supinazione del metacarpo;
  - il Legamento obliquo-anteriore (LOA). Alcuni autori descrivono due porzioni di detto legamento: una superficiale ed una profonda (*beak ligament*), particolarmente importante nello stabilizzare la TM nei gradi di massimo movimento di abduzione e di retroposizione del pollice;
  - il Legamento inter-metacarpale (LIM), fibroso, spesso e corto: è teso tra la base del I e del II metacarpo; tale Legamento arresta il movimento di abduzione del I metacarpo.
- Il LIM è importantissimo poiché un suo allentamento provoca la sublussazione esterna della base del I metacarpo, che, come verrà illustrato in seguito, è una delle cause più importanti di **instabilità articolare** (Caroli, 1996) (FIG. 2).

► **Muscoli motori del pollice**

Come indicato da Kapandji (1971), la TM *lavora* in compressione come un giunto. I muscoli tenari, intrinseci, consentono di orientare il I metacarpo in tutte le direzioni dello spazio, come fosse un pilone cui si può cambiare l'orientamento modificando la tensione dei cavi. Sempre secondo questo Autore le componenti muscolari offrono supporto alla *coaptazione* articolare in tutte le posizioni, risultante dall'attivazione sinergica dei Muscoli agonisti ed antagonisti (Brunelli and Brunelli, 1996).

La mobilità è la funzione essenziale di opposizione del pollice; è permessa da 9 Muscoli motori:

- Muscoli estrinseci o Muscoli lunghi, in numero di 4, alloggiati nell'avambraccio. Tre sono per i movimenti di apertura della presa: Estensore lungo del pollice, Estensore breve del pollice e Abduttore lungo

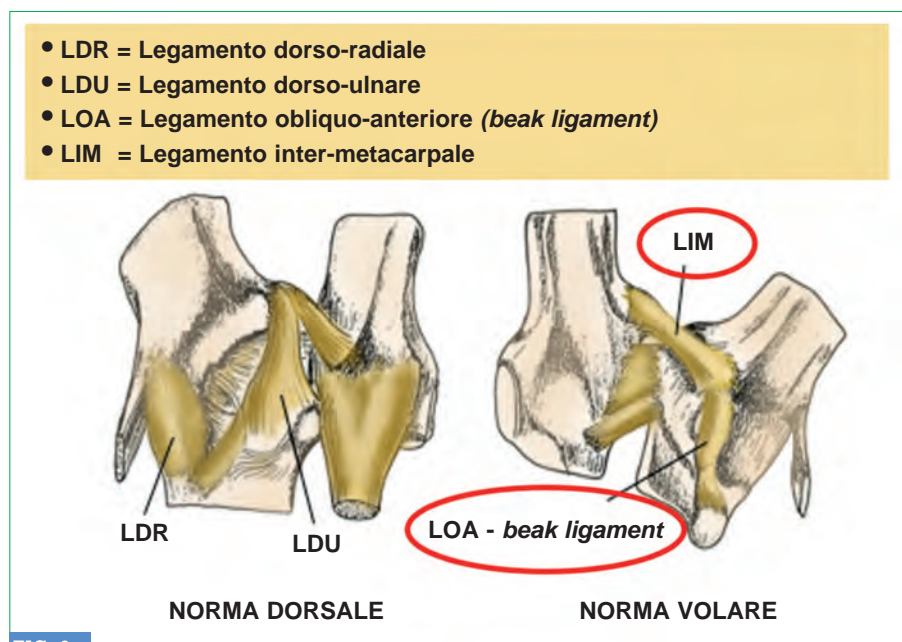


FIG. 2

**Legamenti della TM.**



del pollice; 1 per la presa di forza: Flessore lungo del pollice. Ricordo che i muscoli estrinseci sono i Muscoli motori per la presa di potenza;

- Muscoli intrinseci contenuti nell'e-minenza tenere e nel I spazio inter-osseo; svolgono un ruolo di precisione e di coordinazione durante le differenti prese e l'opposizione.
  - Il Gruppo esterno è composto da 3 Muscoli (Opponente, Abductore e Flessore breve del pollice) che hanno funzione sinergica di opposizione del pollice.
  - Il Gruppo interno è rappresentato dai Muscoli Adduttore e I Interosseo palmare.

Questi sono fondamentali per la presa/tenuta degli oggetti, perché svolgono la propria azione anche sulla **MF (metacarpo-falangea)** ed **IF (inter-falangea)** (flessione della prima ed estensione della seconda), rendendo maggiormente efficace la presa di opposizione con l'indice.

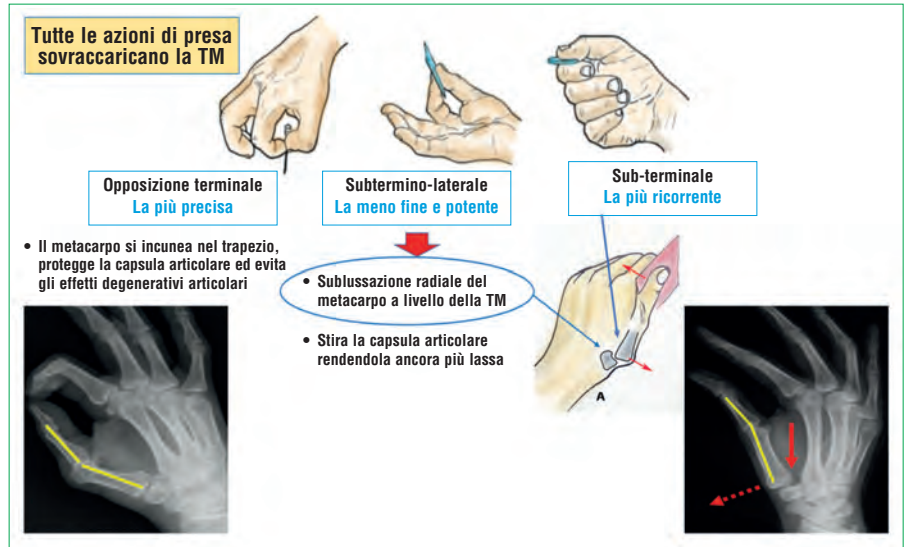
L'opposizione non è un movimento fisso: esiste, infatti, una gamma di opposizioni che realizzano una grande varietà di prese e di azioni secondo il numero delle dita coinvolte e la loro modalità di associazione (Kapandji, 1971).

- Le prese bi-digitali danno luogo alla classica pinza tra pollice ed indice; se ne possono distinguere 3 tipi: terminale, sub-terminale e sub-termino laterale.

– La prensione con opposizione terminale è la più fine e precisa poiché consente di afferrare saldamente un oggetto di piccolo calibro o di raccogliere un oggetto molto sottile. Il pollice si oppone con l'estremità del polpastrello alla superficie ungueale dell'indice.

In questa presa, poiché il metacarpo si incunea nel trapezio, protegge la Capsula articolare da qualsiasi forza tensiva ed evita gli effetti degenerativi articolari (FIG. 3).

– La prensione sub-terminale è quella più ricorrente e più istintiva: il pollice e l'indice si oppongono con la faccia palmare del polpastrello e possono – così – stringere oggetti di vario calibro, anche sottili, come un foglio di carta o una matita. In questa presa, si crea una notevole for-



**FIG. 3**  
Effetti della presa sulla TM.

za di tensione in senso radiale alla base del metacarpo che stira la capsula articolare ed il Legamento inter-metacarpale, rendendoli, nel tempo, sempre più lassi. Questa lassità produce instabilità articolare, causa della sublussazione radiale del metacarpo e dei processi degenerativi articolari.

– La prensione subtermino-laterale è quella meno fine e potente rispetto alle precedenti.

La faccia palmare del polpastrello del pollice si appoggia sulla faccia esterna della prima falange dell'indice creandosi, anche in questo caso, una notevole tensione radiale alla base del metacarpo con conseguente tendenza alla sublussazione della TM (Kapandji, 1971).

- La causa della RA è sempre da ricercarsi nell'**instabilità** della TM. Essa può essere primaria o secondaria (TAB. 1). Nell'iperlassità legamentosa l'instabilità è dovuta ad un eccesso di *range* di movimento.

In questo caso ha grossa rilevanza il Legamento palmare (*beak ligament*) che limita l'iperestensione del metacarpo e soprattutto il Legamento inter-metacarpale tra la base del I e del II metacarpo che si oppone alla sublussazione del I metacarpo in senso radiale, pur non limitando gli altri movimenti (FIG. 2).

La lassità e/o la degenerazione di questo Legamento producono movimenti anomali della TM, con incongruenza delle superfici articolari che scatenano rapi-

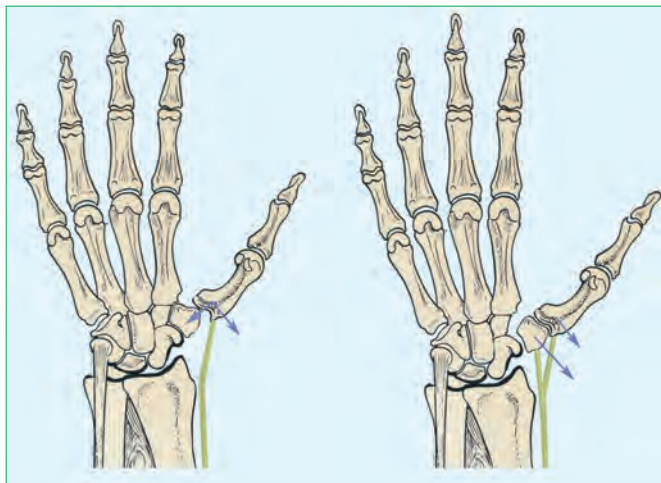
INSTABILITÀ PRIMARIA	INSTABILITÀ SECONDARIA
Ipoplasia del trapezio, anormale obliquità della sua sella	Rottura traumatica capsulo-legamentosa
Lassità congenita capsulo-legamentosa	Esiti di frattura del trapezio o della base del I metacarpo
Squilibrio muscolare da assenza di inserzione di uno dei tendini dell'ALP sul trapezio	Stress operativo da lavori ripetitivi con forte adduzione del pollice
Ipotonia muscolare della mano non dominante in soggetti anziani	

**TAB. 1**  
Cause d'instabilità della TM.



FIG. 4

**Instabilità dovuta all'assenza dell'intersezione Abditore lungo del pollice sul trapezio.**  
– Forze di tensione.



damente un quadro degenerativo.

– Altra causa riconosciuta e considerata la più frequente da Brunelli (2007) è l'instabilità dovuta all'assenza dell'inserzione dell'Abditore lungo del pollice (ALP) sul trapezio. Nel caso in cui l'ALP presenti una doppia inserzione distale sul trapezio e sulla base del I metacarpo, ad ogni contrazione dell'ALP tutta la colonna pollice-metacarpo-trapezio, si sposta in abduzione, mantenendo normali i rapporti articolari trapezio-metacarpali. Contrariamente, se manca l'inserzione sul trapezio, tutta la forza abducente si esercita sulla base del I metacarpo, provocando una notevole tensione sublussante con un deleterio effetto di taglio e danno cartilagineo della TM (FIG. 4).

– Gli stress ripetuti (*overuse*) sono un'al-

tra causa frequente di artrosi della TM; la TM è sottoposta ad un carico di lavoro notevole, poichè coinvolta nel 50%  $\approx$  delle azioni della mano. Si possono distinguere alcune attività e gesti abitudinari che favoriscono il deterioramento delle superfici articolari: la prensione ripetuta di piccoli oggetti determina la sollecitazione della TM in senso radiale che non consente di mantenere la base del metacarpo a contatto con la superficie articolare del trapezio (FIG. 3).

La forza lussante trasmessa sul metacarpo può essere moltiplicata fino a 12-120 volte (Cooney and Chao, 1977).

### SINTOMATOLOGIA

L'instabilità della TM è spesso asintomatica; con il tempo compare il dolore che porta il paziente alla visita medica.

– Il quadro clinico più frequente è inizialmente rappresentato da un dolore fastidioso e localizzato alla base del pollice che compare quando vengono eseguiti movimenti attivi in abduzione radiale come prese o pinze, e/o passivi in rotazione-opposizione come girare una chiave, svitare un tappo, girare una maniglia, scrivere con una penna sottile o anche solo abbottonarsi la camicia (Dias et Al., 2006).

Il paziente riferisce una riduzione della forza e della mobilità della mano.

In seguito il dolore compare anche a riposo, di notte, e si può irradiare al polso e all'avambraccio. Nelle fasi più avanzate il dolore è spontaneo ed è associa-

to a crepito osseo dovuto alla lassità articolare.

– Il paziente "usa" male il pollice per evitare il dolore: questo, con il tempo, provoca debolezza muscolare nell'apparato stabilizzatore della TM; il metacarpo perde la capacità di scorrere sul trapezio lungo l'asse di adduzione-abduzione, cui si aggiunge uno *shift* della base del metacarpo in direzione radiale.

La perdita di congruenza tra i capi ossei inficia la stabilità meccanica dell'articolazione: esita in una lussazione, con conseguente diminuzione dell'ampiezza dei movimenti (Pomerance, 1995).

Durante i movimenti di abduzione, la Capsula articolare viene stirata.

Alcune fibre capsulari sono indebolite e consentono alla base del metacarpo di sublussarsi dorsalmente; così, quando i Muscoli Adduttore e Flessore breve del pollice si contraggono, trazionano la parte distale del metacarpo verso il palmo.

Il risultato è uno scatto ("*tilt*" nella letteratura anglosassone) della superficie articolare alla base del metacarpo sulla sella del trapezio.

- Questo spostamento, seppur impercettibile, è la causa del dolore.

Questa è la ragione per cui in casi di RA impugnare e girare una chiave, sollevare una tazza o scrivere sono azioni che provocano dolore: esse infatti, seppur con movimenti di scarsa articularità, mettono sotto stress la TM ed i mezzi di contenimento della stessa (Dias et Al., 2006).

– I segni clinici prevalenti sono:

- deformazione e tumefazione alla base del I metacarpo (FIG. 5), causate dalla combinazione tra lussazione, infiammazione dell'articolazione e formazioni osteofitiche;
- 1° raggio in adduzione, più comune negli stadi avanzati;
- dolore alla palpazione;
- test di compressione assiale o Grind test positivo: il carico assiale sul trapezio, unitamente alla rotazione del metacarpo, scatenano dolore alla base del pollice;



FIG. 5

**Sublussazione del I metacarpo.**

- distrazione della TM, con o senza rotazione, che provoca un allungamento della capsula che, se infiammata, è dolente.

Con il progredire della malattia la sublussazione della TM produce una deviazione radiale della MF del pollice per la contrattura in adduzione del I metacarpo cui consegue una flessione dell'IF generando il quadro di "pollice a Z". Questo è espressione di uno dei quadri più compromessi della RA in cui, oltre alla TM, sono coinvolte la MF in iperestensione e l'IF in flessione.

### QUADRO RADIOGRAFICO – LA CLASSIFICAZIONE DI EATON-LITTER

La RA può essere diagnosticata attraverso un attento esame obiettivo.

Le radiografie del pollice nei 3 piani e la particolare proiezione in sollecitazione dell'articolazione basale sono necessarie per confermare la diagnosi.

La proiezione per l'articolazione basale in sollecitazione, quando eseguita correttamente, fornisce un'immagine eccellente per la valutazione del grado di sublussazione della TM.

In questa proiezione obliqua a 30°, è richiesto al paziente di comprimere le punte dei pollici una contro l'altra, mentre viene eseguito il radiogramma (FIG. 6).

– Le radiografie vanno sempre interpretate in relazione alla situazione clinica del paziente. Spesso, pazienti con quadri radiografici molto compromessi, riferiscono pochissimo o assenza di dolore; altri con RX negative o poco significative, possono presentare deficit funzionali severi con importante impatto sull'attività quotidiana e/o lavorativa. Non vi è indicazione per la RM e/o per l'ecografia; solo la TAC può essere utile quale indagine supplementare preoperatoria.

– Eaton e Glickel (Glickel, 2001) hanno descritto un metodo per classificare le modificazioni patologiche della RA in base all'aspetto nelle proiezioni radiografiche standard e in quelle sotto sollecitazione.



FIG. 6

Proiezione in sollecitazione.

Metodo rivelatosi utile anche per la pianificazione medica e l'eventuale chirurgia.

– Attualmente la classificazione più usata è quella di Eaton-Littler modificata da Brunelli (Barra *et Al.*, 2003) che, oltre al quadro radiografico, contempla anche quello clinico (TAB. 2).

### RIZOARTROSI – TRATTAMENTO CONSERVATIVO

Il trattamento in tutte le fasi della malattia è inizialmente di tipo conservativo.

– Il primo cardine è l'applicazione di un tutore notturno e possibilmente diurno per 2-3 settimane (Swigart *et Al.*, 1999); la riduzione dei movimenti e dell'attrito dei capi articolari porta alla diminuzione del dolore e all'irrigidimento delle strutture capsulo-legamentose con riduzione della sublussazione (Pomerance, 1995). A questo si possono associare i condroprotettori che trovano la massima efficacia terapeutica se l'articolazione è immobilizzata; infatti, non essendovi l'*effetto usura*, la cartilagine si può rigenerare (Towheed *et Al.*, 2005).

La sinergia di questi due provvedimenti può garantire un buon risultato.

Il trattamento conservativo necessita di un inquadramento precoce del processo degenerativo (Towheed *et Al.*, 2005) perché è più efficace, soprattutto negli stadi iniziali (1° - 2°).

Gli obiettivi del trattamento conservativo sono:

- ridurre il dolore alla base del pollice, sia a riposo sia durante lo svolgi-

mento delle usuali attività quotidiane;

- evitare il sovraccarico della TM, insegnando al paziente corrette modalità di prensione, favorendo la presa con opposizione terminale (FIG. 3);
- garantire stabilità alla TM con il tutore riducendo contemporaneamente la sublussazione radiale del metacarpo.



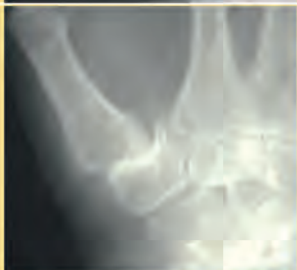

– Le iniezioni con corticosteroidi agiscono sul dolore; vengono talora utilizzate quando il dolore è insopportabile (Pellegrini, 1992; Swigart *et Al.*, 1999). Tali iniezioni, se ripetute, hanno efficacia sempre minore e danneggiano irrimediabilmente la cartilagine articolare (Burton *and* Pellegrini, 1986; Swigart *et Al.*, 1999).

### RIZOARTROSI – TRATTAMENTO CON MD-SMALL JOINTS

Se il trattamento iniziale conservativo non produce effetti positivi, prima di intraprendere un trattamento chirurgico definitivo, può essere presa in considerazione la terapia iniettiva endo- e peri-articolare.

Le strutture anatomiche componenti il comparto di contenimento/stabilizzazione sono: la Capsula articolare, i Legamenti e le Membrane fibrose che forniscono la "tenuta diretta", mentre i Tendini ed Muscoli garantiscono la "tenuta indiretta".



STADIO	RADIOGRAFIA	SEGNI CLINICI	ELEMENTI ACCESSORI
1		La sublussazione della TM è inferiore ad 1/3 La sclerosi subcondrale inizia ad essere manifesta insieme ad una iniziale diastasi dei capi articolari Instabilità, dolore iniziale	Sublussazione della base del I metacarpo sotto sforzo in abduzione o nelle manovre semeiologiche (dinamiche) Eventuale ipoplasia del trapezio all'esame RX
2		La sublussazione è maggiore di 1/3 La capsula inizia ad essere piuttosto lassa Compaiono i primi osteofiti di dimensioni superiori ai 2 mm Dolore frequente da sforzo Modesta limitazione funzionale	Instabilità Restringimento della rima articolare, modesti segni artrosici Appuntamenti osteofitici
3		Lo spazio articolare risulta notevolmente ridotto così come la sclerosi è sempre più evidente Dolore costante e più forte, rigidità Limitazione funzionale Crepito alla palpazione della base del pollice con deformità associate più o meno evidenti	Dolore continuo Limitazione severa
4		Gravi alterazioni anatomiche e radiografiche che danno luogo ad impotenza funzionale Rigidità della TM Grave limitazione funzionale	Dolore diminuito in relazione alla rigidità, talora assente

TAB. 2

Classificazione di Eaton-Litter mod. da Brunelli.

- Le strutture extra-articolari sono costituite da collagene Tipo I (COL1): la quantità e la qualità di questa macromolecola a tripla elica garantiscono un movimento articolare fisiologico, ottimale e ripetuto nel tempo.
- Con il progredire dell'età, tutto il COL1 costituente le strutture peri- ed intra-articolari subisce importanti variazioni quali/quantitative (discrepanza tra neofibrillogenesi e fibrillolisi) con progressivo depauperamento e/o danneggiamento di COL1 adeguato, per cui i capi ossei articolari risultano maggiormente mobili lungo i fisiologici piani di escursione, non più saldamente tenuti *in situ*. L'iper mobilità delle articolazioni

porta ad appoggi anomali con conseguente infiammazione, prima, e degenerazione poi, della cartilagine articolare, *primum movens* verso la degenerazione artrosica (Milani, 2019).

- In buona sintesi: lo scorretto posizionamento di due capi articolari contigui formanti un'articolazione secondo quanto stabilito dalla biomeccanica fisiologica provoca usura, dolore e difficoltà di movimento. Il tenocita, fibrocita molto specializzato, è la cellula che produce il COL1; sintetizza anche i **Proteoglicani (PGs)** di matrice e le Metalloproteinasi (MMPs) (Bernardini, 2018) coinvolte nella degradazione delle fibre vecchie o lesionate dal processo infiam-

matorio/traumatico.

- L'evento primario nel processo artrosico è da ricercare nella riduzione ed alterazione dei PGs: fattori meccanici, chimici o citologici comportano la depolimerizzazione delle catene di Glicosaminoglicani (GAGs) che, interrompendosi, causano la diminuzione di resistenza della matrice cartilaginea articolare.

- In conseguenza di questi eventi, si frammentano anche le fibre collagene non adeguatamente protette dalla matrice; la cartilagine, persa così la propria elasticità, si usura (Scagliati, 1995).

Tutte le strutture extra- ed intra-articolari sono costituite fondamentalmente da collagene, da cui l'utilità di derivarne strumenti terapeutici che consentano al medico di contrastare le patologie osteo-artro-miofasciali (Stone *et Al.*, 1997; Milani, 2010; 2013; 2019).

#### ► MD-Small Joints

I Guna Collagen Medical Device sono prodotti iniettabili (p.a., i.a., s.c., i.d., i.m.) costituiti da collagene di origine suina (il collagene suino è il più simile ed affine al collagene umano) e da una o più sostanze ancillari caratterizzata/e da un particolare tropismo per i vari e specifici Distretti anatomici ai quali il collagene può essere veicolato con maggiore efficacia e specificità (Milani, 2013; 2019).

I Guna Collagen Medical Device forniscono collagene sotto forma di tropocollagene che viene assemblato a collagene in presenza dell'enzima lisinidrossilasi, a livello della matrice extracellulare (ECM); esso agisce – quindi – da *bio-scaffold* (Milani, 2010).

- La deposizione di fibre collagene neosintetizzate nell'area danneggiata secondaria ad iniezione loco-regionale dei MDs produce un significativo miglioramento delle qualità meccaniche del Tessuto lesionato; in particolar modo vengono ripristinate le caratteristiche di **anisotropia**. L'anisotropia è una proprietà meccanica del collagene: essa descrive le capacità delle sue fibre di propagare forze tensili in una unica direzione preferenziale.



Grazie all'orientamento delle fibre di collagene in un'unica direzione si ottiene un corretto supporto meccanico per un funzionamento ottimale (Milani, 2019).

I Guna Collagen Medical Device migliorano l'assetto istologico delle strutture anatomiche in cui è presente il collagene e forniscono un supporto meccanico (*bioscaffold*) con evidente effetto positivo sulla stabilizzazione della ipermobilità articolare, sul movimento, sul dolore e sulla qualità di vita; hanno attività ristrutturante, di riparazione e rimodellamento, contribuiscono al contenimento del deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei Tessuti, a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui l'invecchiamento, i vizi posturali, le malattie croniche concomitanti, i traumi e le lesioni (AA.VV., 2011).

– **MD-Small Joints**, oltre a collagene, contiene *Viola odorata*, sostanza ancillare che trova indicazione – tra le altre – nei dolori reumatici delle articolazioni del polso con algie che si irradiano all'avambraccio (AA.VV., 2011).

## MATERIALI E METODI

In questo studio clinico sono stati inclusi **22 pazienti** (3 M; 19 F) sofferenti di RA.

In 4 pazienti la patologia era bilaterale; in questo lavoro è stato preso in considerazione il lato più compromesso.

	Età aa	DASH	VAS	Grind test
Media	<b>61,22</b>	<b>50,72</b>	<b>7,14</b>	<b>2,25</b>
Minima/o	44	16,5	5	1
Massima/o	78	75,25	9	3

TAB. 3

Inquadramento dei pazienti all'inclusione.

– Tutti i pazienti sono stati testati con il questionario **DASH** per la valutazione della perdita di funzione (valori da 0 a 100; 100 = massima disabilità), con la Scala **VAS** (valori da 1 a 10) e con il **Grind test** per la valutazione della lassità capsulo-ligamentosa (G0 = non lassità articolare; G1 = poco lassa; G2 = lassa; G3 = molto lassa).

– L'età media dei pazienti era di 61,2 anni (min 44, max 78): 12 pazienti in stadio 2 e 10 pazienti in stadio 3; 10 pazienti presentavano una lassità massima G3, 5 una lassità minore G2, 7 una lassità minima G1, nessuno G0.

Tutti i pazienti al momento dell'inclusione presentavano riduzione della forza e limitazione funzionale del I raggio. Per quanto riguarda la lateralità, 7 pazienti (33%), presentavano RA alla mano non dominante.

Questa alta percentuale si spiega con il fatto che la mano non dominante, in molte attività, deve tenere una presa statica prolungata nel tempo con conseguenti severi fenomeni di *overuse*.

Basti pensare ad es. ad un soggetto che sostiene con forza una lastra di metallo

o altro materiale per poterla lavorare con la mano dominante.

Nei soggetti anziani, invece, è spesso dovuta all'ipotonia muscolare della mano non dominante: questo spiega quanto siano importanti anche le strutture che agiscono sulla "tenuta indiretta", i Tendini ed i Muscoli.

Il **DASH** medio era di **50,72** alla prima visita con minimo di 16,5 e massimo di 75,25; la **VAS** media era di **7,14** alla prima visita con minimo di 5 e massimo di 9; il Grind test medio era di **2,25** con minimo di 1 e massimo di 3 (TAB. 3).

– In un primo momento terapeutico i pazienti sono stati trattati solo con drenanti della matrice (**Lymphomyosot**<sup>®</sup> gtt e **Galium-Heel**<sup>®</sup> gtt) e il basificante **Gunabasic** (la sera).

Lymphomyosot<sup>®</sup> è stato scelto per l'azione drenante linfatica sulla stasi e sull'edema; Galium-Heel<sup>®</sup> per l'azione detossicante a livello connettivale e per l'effetto positivo sul ricambio della matrice, grazie al quale il medicinale è in grado di antagonizzare la gelificazione del connettivo, contrastando in tal mo-



FIG. 7

Infiltrazione intra- e peri-articolare.



FIG. 8

Infiltrazione della 1ª commissura.





Settimane	0	1	Diff 1° settimana	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Δ	%
DASH	50,72	39,87	21,39%	29,71	24,54	18,00	18,25	20,18	16,50	18,75	14,75	8,13	42,59	83,97
VAS	7,14	6,60	7,56%	5,06	4,44	3,85	3,60	4,20	4,29	2,80	3,33	3	4,14	57,98
Grind test	2,25	2	11,11%	1,367	1,233	0,923	1,111	0714	0,8	0,667	0,5	0,5	1,75	77,7

TAB. 4

Valori DASH, VAS e Grind test prima e dopo trattamento (10 controlli).

do la spinta degenerativa e la tendenza all'infiammazione cronica.

– Dopo una settimana di terapia domiciliare i pazienti iniziavano il trattamento ambulatoriale con MD-Small Joints (1 flaconcino = 2 ml), cui veniva aggiunto 0,5 ml di Lidocaina 2%. L'iniezione i.a. veniva eseguita con 0,7-0,8 ml (tale è la capacità media della TM); la quantità restante (1,0 ml ≈) in sede peri-articolare (FIG. 7).

Venivano inoltre usati 0,5 ml ≈ per una seconda infiltrazione peri-articolare a livello della 1ª commissura al fine di aggredire la parte profonda della Capsula tra il I ed il II metacarpo, ma soprattutto per infiltrare il Legamento inter-metacarpale con l'intento di stabilizzarlo e di ridurre il conflitto dovuto alla sua lassità (FIGG. 2,8).

Le iniezioni venivano effettuate ogni settimana per 3 o 4 volte; la 4ª o la 5ª

venivano effettuate dopo 2 settimane. In 8 pazienti si è reso necessario un ulteriore trattamento dopo altre 2 settimane.

– Alcuni pazienti hanno accusato una recrudescenza della sintomatologia dopo la 1ª o la 2ª somministrazione; in 6 casi si è dovuto temporaneamente sospendere la terapia, ma al controllo della settimana successiva il peggioramento era completamente regredito; in alcuni casi vi è stato un miglioramento clinico e psicologico, per cui in tutti i pazienti si è ripreso il trattamento (nessun drop out).

Nessun paziente ha avuto necessità di assumere FANS.

Solo ad una paziente, molto ansiosa, si è provveduto a praticare l'anestesia del ramo superficiale del nervo radiale, prima della procedura descritta, per eliminare il dolore delle iniezioni i.a. e p.a.

L'aggiunta di un quantitativo minimo di Lidocaina 2% ha consentito una notevole compliance dei pazienti.

La casistica ha confermato la maggior incidenza di RA nel genere femminile.

## RISULTATI

In questo lavoro sono stati inclusi: **1)** pazienti che accusavano dolore in stadi troppo precoci per poter ipotizzare un trattamento chirurgico; **2)** pazienti che non avevano risposto a precedenti terapie, come quella steroidea; **3)** pazienti che, pur avendo indicazione chirurgica, rifiutavano l'intervento.

In ogni caso, si ritiene che più precocemente venga iniziato questo trattamento, maggiori saranno le possibilità di un'efficace risposta clinica.

– L'analisi dei valori DASH, VAS e Grind test dimostra che dopo la prima settimana di trattamento solo con Lymphomyosot®, Galium-Heel® e Gunabasic si è ottenuto un miglioramento del **21,39%** del valore DASH, del **7,56%** del valore VAS e dell'**11,11%** del valore Grind test. Questi dati dimostrano l'efficacia di questo tempo terapeutico preliminare (TAB. 4).

• Valutando poi la differenza dall'inizio alla fine della terapia si evince che il valore DASH si è ridotto di **42,59 punti** (incremento della funzione del **83,97%**); il dolore, secondo la Scala VAS, si è ridotto da **7,14 a 3** con un Delta di **4,14** e conseguentemente una diminuzione del **57,98%**, mentre la lassità è passata da Grind test **2,25 a Grind test 0,5** (miglioramento di **1,75 punti**), ovvero un incremento della tensione capsulo-legamentosa del **77,7%** (TAB. 4).

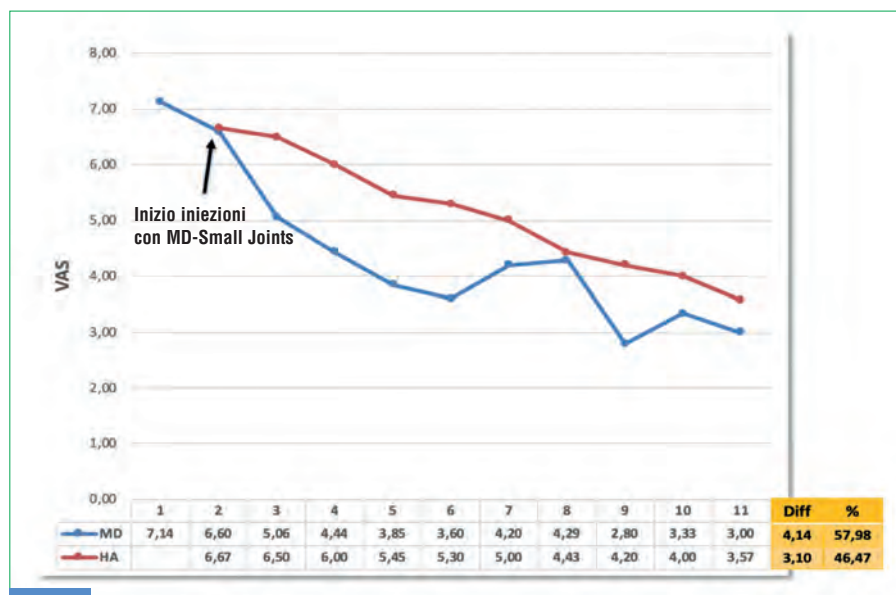


FIG. 9

Confronto VAS: MD-Small Joints vs Acido ialuronico.



## CONFRONTO MD-SMALL-JOINTS VS ACIDO IALURONICO

Il trattamento iniettivo intra-articolare con Acido ialuronico (HA, *Hyaluronic Acid*, NdR) è stato ed è tuttora un altro caposaldo della terapia della RA, utilizzato da Fisiatri e Chirurghi della mano (Strass *et Al.*, 2009; Volpi *et Al.*, 2009; Iannitti *et Al.*, 2011).

– Se si confrontano i valori ottenuti con MD-Small Joints con quelli ottenuti in un lavoro analogo eseguito dallo scrivente (Brunato, 2012) su 51 pazienti trattati con 3 iniezioni endo-articolari di HA somministrate a distanza di 3 settimane l'una dall'altra, si evidenziano queste diversità: a 10 settimane la VAS scende da 6,67 a 3,57.

La differenza è di **3,10** punti contro i **4,14** di MD-Small Joints, il che dimostra un'efficacia maggiore nel controllo del dolore di **1,4 punti** di MD-Small Joints (+ **11,51%**) vs HA.

Quello che colpisce maggiormente è la precoce e netta diminuzione del dolore fin dalle prime settimane di trattamento con MD-Small Joints rispetto all'HA (FIG. 9).

– Confrontando i valori DASH, la riduzione è di 42,59 punti con MD-Small Joints rispetto ai 27,51 punti con HA, un miglioramento della funzione della mano di + **25,7%**.

Con MD-Small Joints l'attività lavorativa quotidiana, verificata con il questionario DASH, era mantenuta con una dolabilità nettamente inferiore (FIG. 10).

Se si convertono tutti i valori rilevati con DASH, VAS e Grind test, **in scala a 10**, si evince che il miglioramento dei valori DASH e VAS è direttamente proporzionale alla diminuzione del Grind test, ovvero alla riduzione della lassità articolare. Il ripristino della tensione articolare è dovuto all'effetto diretto delle iniezioni con MD-Small Joints sulle strutture capsulo-legamentose ed in particolare sul Legamento inter-metacarpale.

Questa è la dimostrazione clinica osservazionale che l'iniezione locale di MD-Small Joints, ripristinando l'anisotropia

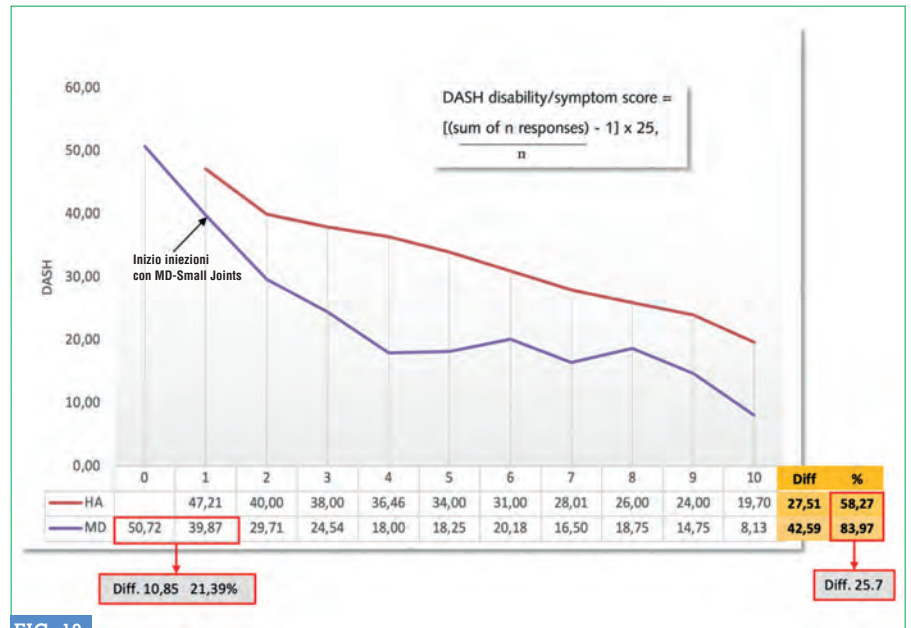


FIG. 10

Confronto DASH: MD-Small Joints vs Acido ialuronico.

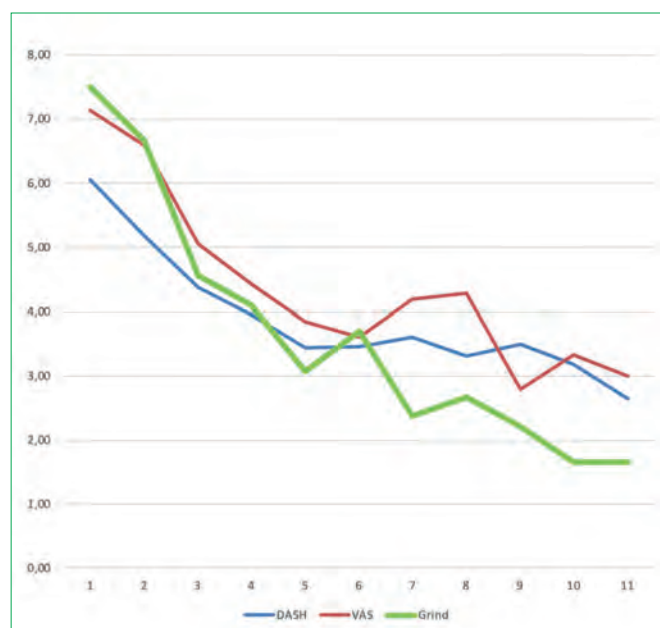


FIG. 11

Comparazione dei valori DASH e VAS in funzione dei valori Grind test.

del collagene, produce un significativo ed immediato miglioramento delle qualità meccaniche del Tessuto danneggiato da cui il miglioramento clinico della RA (FIG. 11).

## DISCUSSIONE

Il trattamento iniettivo della RA con MD-Small Joints ha nettamente migliorato la sintomatologia dei pazienti in pochissime settimane; soprattutto il do-

lore è francamente diminuito, fin da subito, grazie alla rapida riduzione della lassità articolare, dimostrandosi più efficace della terapia con HA.

La maggior parte degli autori (Dias *et Al.*, 2006) considera il trattamento della RA con l'immobilizzazione e l'assunzione di FANS per 2-3 mesi; se la sintomatologia non regredisce, si deve prendere in considerazione l'intervento chirurgico.

Le iniezioni con corticosteroidi agisco-



no sul dolore e possono trovare indicazione quando la terapia conservativa non è stata efficace (Pellegrini, 1992; Swigart *et Al.*, 1999) ma è stato accertato che iniezioni ripetute hanno efficacia decrescente, oltre a danneggiare irrimediabilmente la capsula e la cartilagine articolare (Burton *and* Pellegrini, 1986; Swigart *et Al.*, 1999).

Il trattamento con HA si è dimostrato meno efficace.

► MD-Small Joints si è dimostrato efficace nel ritardare l'eventuale intervento chirurgico garantendo al paziente un rapido miglioramento clinico ed un'aspettativa di rallentamento della patologia; tutto questo in assenza di effetti collaterali e con ottima tollerabilità. ■

#### Ringraziamenti

– Ringrazio vivamente il Prof. Leonello Milani per i competenti consigli, l'importante contributo e la sempre costante disponibilità.

#### Bibliografia

- AA.VV. – Guna Collagen Medical Device (Dossier). Guna Ed., Milano; **2011**.
- Barra V. *et Al.* – Artroplastica in sospensione secondo Ceruso nelle rizoartrosi di grado avanzato. Riv. Chir. Mano. **2003**, 40(3); 221-227.
- Bernardini G. – Rizoartrosi e omeosiniatria. Efficacia di Zeel®T e di MD-SMALL JOINTS a confronto. La Med. Biol., **2018/2**; 15-23.
- Bonola A., Caroli A., Celli L. – La Mano. Piccin Ed., Padova; **1981**.
- Brunato F. – Il trattamento della rizoartrosi trapezio-metacarpale con Acido ialuronico. Atti 50° Congresso Nazionale SICM, Padova; **2012**.
- Brunelli G.A. – La Mano. Manuale di chirurgia. Pagg. 340-349. Ed Hermes. Milano; **2007**.
- Brunelli G.R. *and* Brunelli G.A. – Considerazioni anatomico-patogenetiche. In La Rizoartrosi. Volume 1, pagg. 29-36. Monografie della Società Italiana di Chirurgia della Mano. Mattioli Ed., Parma; **1996**.
- Burton R.I. *and* Pellegrini V.D. – Surgical management of basal joint arthritis of the thumb. Part II: ligament reconstruction with tendon interposition arthroplasty. J Hand Surg Am. **1986** May; 11(3):309-24.
- Caroli A. – Anatomia descrittiva e funzionale della trapezio-metacarpica. In La Rizoartrosi. Volume 1, pagg. 7-28. Monografie della Società Italiana di Chirurgia della Mano. Mattioli Ed., Parma; **1996**.
- Cooney W.P. *and* Chao E.Y.S. – Biomechanical

analysis of static forces in the thumb during hand function. J. Bone Joint Surg. 59A, 27; **1977**.

- Dias R., Chandrasenan J., Rajaratnam V., Burke F.D. – Basal thumb arthritis. Postgrad Med J. **2006** Jan; 83(975): 40-43.
- Glickel S.Z. – Clinical assessment of the thumb trapeziometacarpal joint. Hand Clin. 2001 May;17(2):185-95.
- Iannitti T. *et Al.* – Intra-articular injections for the treatment of osteoarthritis: focus on the clinical use of hyaluronic acid. Drugs R D. **2011**;11(1):13-27.
- Kapandji A. – La rotation du pouce sur son axe longitudinal lors de l'opposition. Rev Chir. Orthop. 57, 1, 3-12; **1971**.
- 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.
- 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.
- Milani L. – I Guna Collagen Medical Devices 10 anni dopo. - Analisi ragionata di 2 recenti importanti ricerche e *update* della letteratura. La Med. Biol., **2019/2**; 3-18.
- Pellegrini V.D. Jr – Osteoarthritis at the base of the thumb. Orthop Clin North Am **1992** Jan; 23(1):83-102.
- Pomerance J.F. – Painful basal joint arthritis of the thumb. Part II: treatment. Am J Orthop. **1995** Jun; 24(6):466-72.
- Scagliati A. – Quindici casi di artrosi polidistrettuale: un esempio di trattamento biologico. La Med. Biol., **1995/Suppl.** al n° 3; 48-50.
- Sollazzo V. *et Al.* – La stabilizzazione tendinea dinamica dell'articolazione trapezio-metacarpale con tendine dell'abditore lungo del pollice nel trattamento chirurgico della rizoartrosi: la nostra esperienza. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia. **2006**, 32; 241-5.
- Stone K.M. *et Al.* – Regeneration of meniscal cartilage with the use of a collagen scaffold. Analysis of preliminary data. J. Bone Joint Surg. Am., **1997** Dec, 79(12); 1770-7.
- Strass E.J. *et Al.* – Hyaluronic Acid Viscosupplementation and Osteoarthritis. Current Uses and Future Directions. The American Journal of Sports Medicine, Vol. 37, N° 8; **2009**.
- Swigart C.R. *et Al.* – Splinting in the treatment of arthritis of the first carpometacarpal joint. J Hand Surg. **1999**; 24, 86-91.
- Towheed T.E. *et Al.* – Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. **2005** Apr 18;(2): CD002946.
- Volpi N. *et Al.* – Role, metabolism, chemical modifications and applications of hyaluronan. Curr Med Chem. **2009**; 16 (14): 1718-45.

#### N.d.R.

Le voci bibliografiche Bernardini G., **2018**, Milani L., **2010**; **2013**; **2019**; Scagliati A., **1995** sono consultabili in [www.medibio.it](http://www.medibio.it) → **La Medicina Biologica**.

#### Riferimento bibliografico

BRUNATO F. – Il trattamento della Rizoartrosi con MD-Small Joints. La Med. Biol., **2021/3**; 3-12.

#### autore

**Dott. Fabio Brunato**  
– Specialista in Chirurgia d'urgenza  
Chirurgia della Mano

Via Rolando da Piazzola, 11  
I – 35139 Padova



CLINICAL

E. Milano

## RIASSUNTO

L'osteoartrosi di anca è una patologia di comune riscontro negli ambulatori medici di terapia del dolore osteo-artro-mio-fasciale.

Gli strumenti terapeutici non chirurgici a disposizione sono pochi e non sempre efficaci, soprattutto nelle fasi avanzate della patologia dove il danno articolare è importante. Negli ultimi anni è stata introdotta la terapia infiltrativa articolare con acido ialuronico, utilizzando la tecnica ecoguidata per migliorare la sicurezza e l'appropriatezza dell'inoculo.

In letteratura i dati sull'efficacia di questo trattamento sono più che incoraggianti.

– Attualmente l'utilizzo combinato di acido ialuronico e Collagen Medical Device-Hip per via infiltrativa articolare e periarticolare rappresenta un valido strumento terapeutico nella cura della patologia artrosica dell'anca.

– Questo studio si pone l'obbiettivo di valutare l'efficacia sul dolore, sulla funzionalità, oltre che la tollerabilità e la sicurezza dei prodotti utilizzati.

**PAROLE CHIAVE** COLLAGEN MEDICAL DEVICE, ACIDO IALURONICO, ANCA, OSTEOARTROSI, DOLORE, RIABILITAZIONE, INFILTRAZIONE, ECOGRAFIA

**SUMMARY:** Osteoarthritis of the hip is a commonly observed disease in outpatient clinics for the osteo-artro-myo-fascial pain management.

The non-surgical therapeutic tools at our disposal are few and not always effective, especially in the advanced stages of the disease in which joint damage is important. In recent years it has become widespread the joint infiltrative therapy with hyaluronic acid, using the ultrasound-guided technique to improve safety and appropriateness of the inoculum. In literature, data on the efficacy of this treatment are more than encouraging.

– The combined use of hyaluronic acid and Collagen Medical Device-Hip via intra-articular and peri-articular injections can be a valuable therapeutic tool in the treatment of osteoarthritis of the hip.

This study has the objective to assess its effectiveness on pain and functionality, on tolerability and safety.

**KEY WORDS:** COLLAGEN MEDICAL DEVICE, HYALURONIC ACID, HIP, OSTEOARTHRITIS, PAIN, REHABILITATION, INJECTION, ECOGRAPHY

## IL RUOLO DEL MEDICAL DEVICE-HIP NELLA TERAPIA INFILTRATIVA ECOGUIDATA DELL'ARTROSI DI ANCA

*THE ROLE OF MD-HIP IN THE ULTRASOUND-GUIDED INFILTRATIVE THERAPY FOR HIP OSTEOARTHRITIS*

### INTRODUZIONE

L'osteoartrosi (OA) è la più frequente tra le patologie artritiche e la principale causa di disabilità nella popolazione anziana. Tra le articolazioni colpite da OA, quella di anca è seconda per frequenza, con un range di prevalenza compreso tra 3% e 11% nella popolazione di età > 35 anni.

L'OA di anca è caratterizzata dalla progressiva destrutturazione della cartilagine articolare; clinicamente si manifesta con un progressivo incremento della sintomatologia algica alla mobilizzazione articolare con perdita di funzionalità segmentale ed alterazione della dinamica motoria.

Attualmente le opzioni terapeutiche, sia farmacologiche (FANS, cortisonici, me-

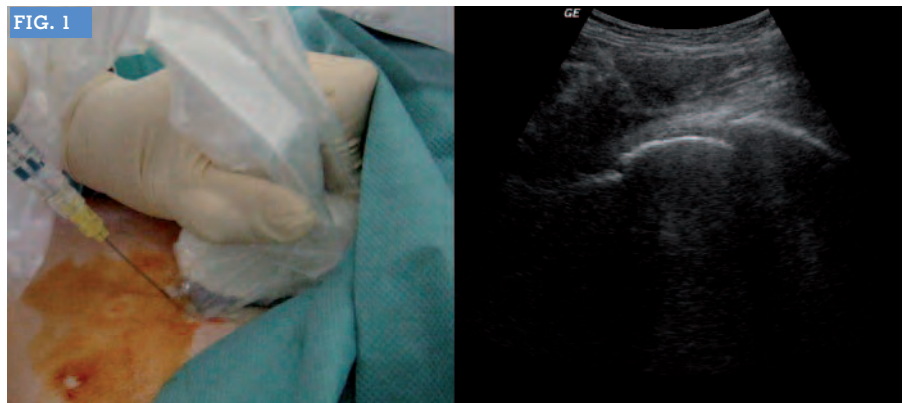
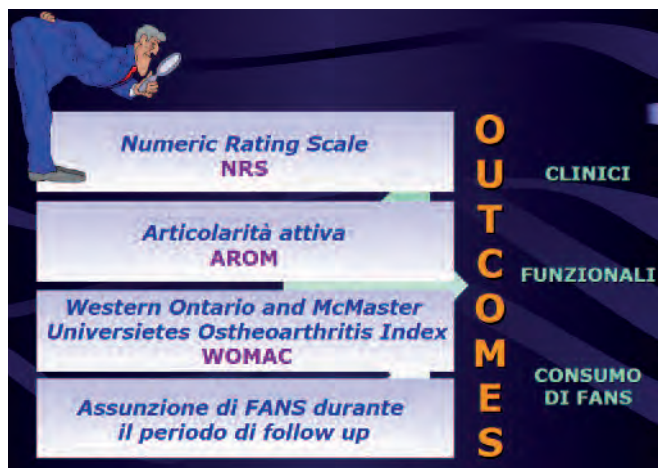


FIG. 1



TAB. 1



dicinali omotossicologici e fitoterapici) sia non farmacologiche (riabilitazione, terapia fisica, agopuntura), si pongono come obiettivo il controllo della sintomatologia dolorosa, il miglioramento della disabilit  conseguente e, quando possibile, la limitazione della degradazione strutturale dell'articolazione colpita.

– Negli ultimi dieci anni la terapia infiltrativa intra-articolare con acido ialuronico (HA) si   sempre pi  consolidata nel panorama internazionale, sostenuta dai buoni risultati ottenuti in alcuni studi clinici sperimentali sulla riduzione del dolore e sull'incremento della funzionalit  articolare, tanto da

ritardare di alcuni anni la protesizzazione.

L'HA   un glicosaminoglicano ad alto peso molecolare costituito dalla ripetizione sequenziale di acido glucuronico e N-acetil-glucosamina.

Nelle articolazioni colpite da OA la concentrazione e il peso molecolare dell'HA fisiologico sono ridotti dal 33% al 50%, con evidente minore efficacia protettiva articolare.

La viscoinduzione e la viscosupplementazione intrarticolare si fondano sulla fisiologica capacit  dell'HA nel riportare il liquido sinoviale ad una pi  ottimale viscoelasticit  e alla sua naturale funzione protettiva sull'articolazio-

ne, ovviando alla perdita di HA e stimolandone la produzione endogena, oltre a controllare la produzione e attivit  dei mediatori proinfiammatori e delle metalloproteinasi di matrice.

– I **Collagen Medical Devices (MD)** rientrano a pieno diritto tra le possibili opzioni e soluzioni terapeutiche del trattamento delle patologie algiche-disfunzionali osteo-artro-mio-fasciali, come   l'OA.

Con il loro contenuto in collagene suino e sostanze ancillari di origine naturali (eccipienti veicolanti), possono portare ad una nuova strutturazione dei tessuti intrarticolari (legamenti e cartilagine articolare) ed extrarticolari [legamenti, capsula articolare, tendini (tutti costituiti fondamentalmente da collagene) e muscoli, fornendo un supporto meccanico di stabilizzazione per il migliore assetto delle fibre collagene danneggiate e per contrastare la (eventuale) lassit  articolare causa di dolore.

– Inoltre i MD possono migliorare le propriet  viscoelastiche del liquido endoarticolare grazie alla funzione cementante delle fibre collagene dei proteoglicani della matrice extracellulare.

La **terapia combinata HA + Collagen MD** trova ancor pi  interesse se si considerano le pi  recenti ipotesi fisiopatologiche dell'OA, che vedono proprio il **comparto extrarticolare**, ben pi  vascolarizzato rispetto a quello articolare, come *primum movens* del processo patologico.

– Obiettivo di questo studio   la valutazione dell'efficacia terapeutica della terapia combinata **HA + MD** nella **patologia osteoartrosica dell'anca**.

#### PAZIENTI E METODI

In questo studio clinico sono stati inclusi pazienti di entrambi i sessi, di et  compresa tra 51 e 77 anni, giunti in visita presso la S.C. Medicina Fisica e Riabilitazione Universitaria - Torino per

TAB. 2





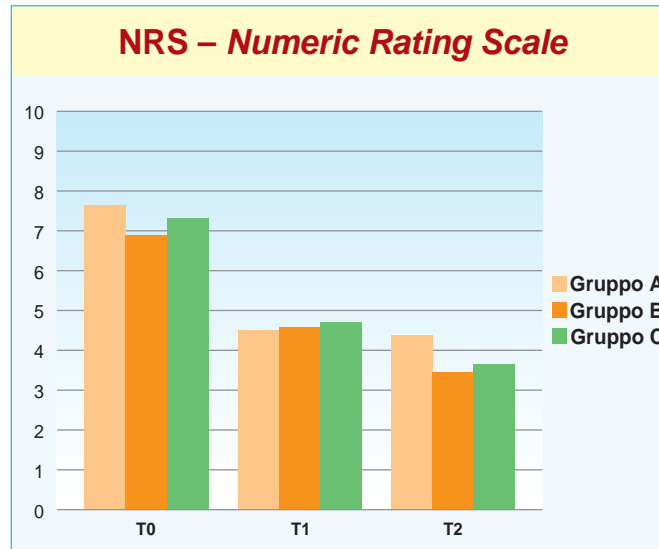
dolore all'articolazione di anca, nel periodo compreso tra gennaio 2012 e dicembre 2012.

Sono stati selezionati i seguenti criteri di inclusione:

- diagnosi di OA primaria di anca da più di 12 mesi, secondo i criteri dell'American College of Rheumatology;
- classificazione radiologica di Kellgren-Lawrence: gradi II-III;
- dolore moderato-severo con Numeric Rating Scale (NRS): punteggio > 5, senza assunzione di FANS;
- deambulazione possibile per tratti medi (> 50 mt), senza ausili.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che soddisfacessero uno dei seguenti criteri:

- diagnosi di AR, condrocalcinosi, psoriasi, malattie metaboliche dell'osso, gotta, infezioni in fase attiva;
- OA in rapida compromissione, displasia importante o congenita dell'acetabolo e testa del femore;
- OA di anca bilaterale sintomatica;
- precedenti infiltrazioni di HA e/o terapia cortisonica intra-articolare o



TAB. 3

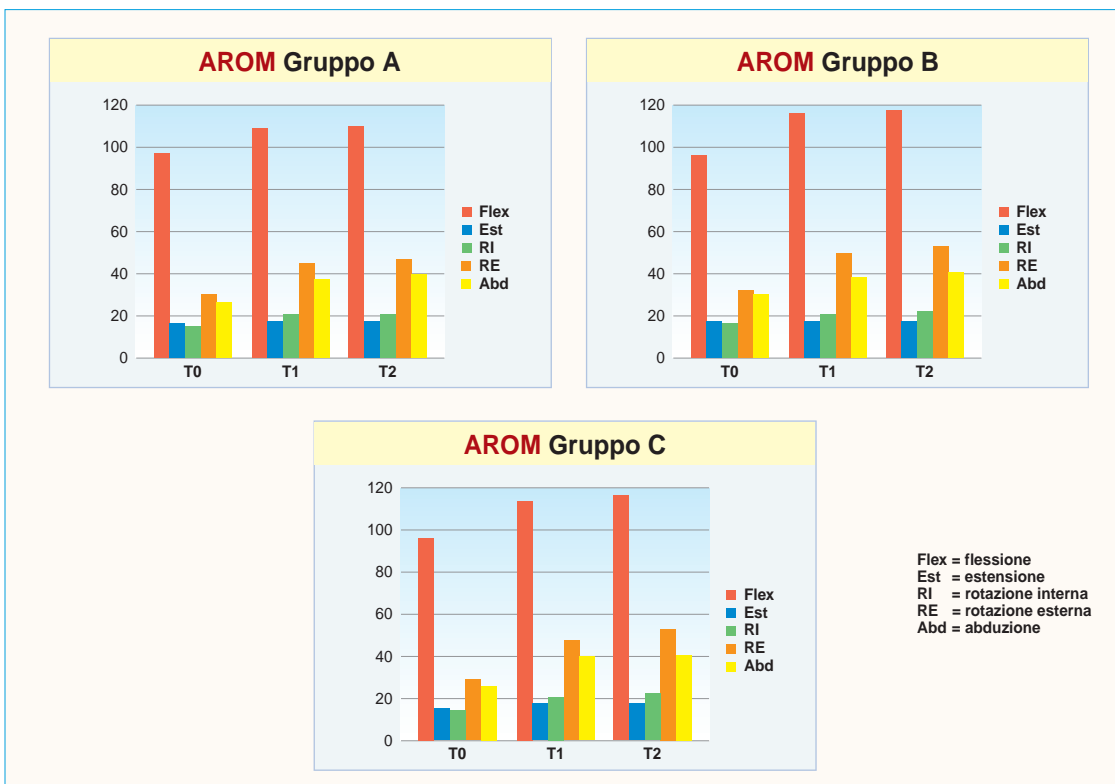
per os assunta nel mese precedente all'inclusione;

- malattie psichiatriche;
- TAO, gravidanza, obesità;
- patologie ortopediche o neurologiche tali da compromettere la deambulazione.

I pazienti inclusi – dopo aver ricevuto circostanziate informazioni sui potenziali rischi legati al trattamento tera-

peutico intrarticolare e dopo aver rilasciato il consenso informato scritto alla terapia – sono stati suddivisi in modalità random in tre Gruppi (A, B, C).

– Il Gruppo A è stato sottoposto ad un ciclo di 3 infiltrazioni intrarticolari di HA ad alto peso molecolare (P.M. 500-700.000, 20 mg/2ml, Hyalubrix, Fidia Farmaceutici Spa) a cadenza di 10 giorni.



TAB. 4

Flex = flessione  
Est = estensione  
RI = rotazione interna  
RE = rotazione esterna  
Abd = abduzione



– Il **Gruppo B** è stato sottoposto a un ciclo di **3** infiltrazioni intrarticolari di HA ad alto peso molecolare (P.M. 500-700.000, 20 mg/2ml, **Hyalubrix**) e pericapsulari di **MD-Hip** (Guna Laboratori - Milano) (2 fiale) a T0, T14 e T35, intervallate da 2 infiltrazioni peri-intracapsulari con **MD-Hip**, 2 fiale a T7 e T21.

– Il **Gruppo C** è stato sottoposto a un ciclo di **2** infiltrazioni articolari di HA ad alto peso molecolare (P.M. 500-700.000, 20 mg/2ml, **Hyalubrix**) e pericapsulari di **MD-Hip** (2 fiale) a T7 e T14, intervallate da infiltrazioni peri-intracapsulari con **MD-Hip** (2 fiale) a T0, T14 e T35.

I pazienti inclusi nei 3 Gruppi sono sta-

ti – inoltre – addestrati, attraverso un breve ciclo di trattamento specifico riabilitativo di gruppo (*Hip School*), ad eseguire nella modalità corretta un protocollo di esercizi da riprodurre a domicilio come auto-trattamento, almeno 3 volte/settimana.

Il trattamento infiltrativo periarticolare ed intrarticolare è stato eseguito sotto guida ecografica, utilizzando il trasduttore Convex 3,5-MHz secondo una metodica codificata (FIG. 1).

Diversi studi clinici pubblicati in letteratura concordano nel considerare il trattamento infiltrativo articolare multiplo scervo da un rischio incrementato di evento avverso o infettivo post-pro-

tesizzazione nel tempo, rispetto alla singola terapia infiltrativa articolare.

Sono stati misurati *outcomes* clinici e funzionali a **3** e **6 mesi** dal primo trattamento infiltrativo.

È stato quantificato:

- 1) il dolore con NRS;
- 2) l'articolarietà attiva dell'anca (AROM);
- 3) le capacità funzionali;
- 4) il dolore con il WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*), strumento multidimensionale che valuta 17 attività funzionali del paziente, oltre alle 5 attività influenzate dal dolore e ai 2 *item* inerenti la rigidità articolare. Inoltre è stata registrata l'eventuale assunzione di FANS da parte dei pazienti lungo tutto il periodo di *follow-up* e l'eventuale comparsa di effetti avversi (TAB. 1).

## RISULTATI

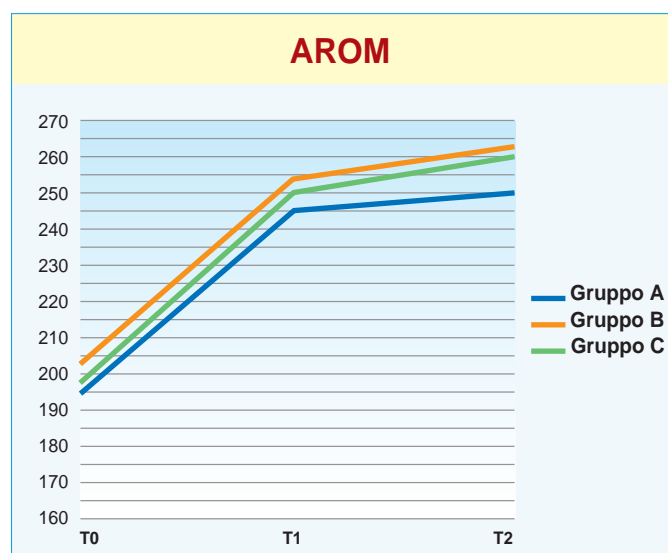
Sono stati studiati **60 pazienti** che soddisfassero i criteri di inclusione e di esclusione e suddivisi in modalità *random*, stratificati per sesso ed età, in numero di 20 per ogni Gruppo di trattamento (Gruppo A, B e C) (TAB. 2).

Nessun paziente ha abbandonato lo studio prima del *follow-up* a 6 mesi.

– Il dolore misurato con NRS si è ridotto in tutti e tre i Gruppi di trattamento al controllo a 3 mesi (T1) e ancor più a 6 mesi (T2) nei Gruppi B e C (TAB. 3).

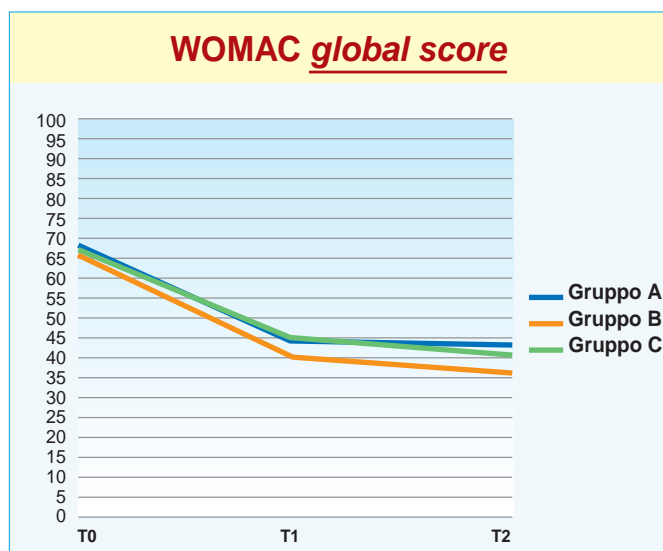
– L'articolarietà di anca (AROM) è progressivamente migliorata su tutti i piani dello spazio in tutti i 3 Gruppi (TAB. 4). Se si rappresenta graficamente la somma del *guadagno articolare* ottenuto dai pazienti nei singoli Gruppi a 3 e 6 mesi, si osserva un maggiore e progressivo incremento articolare per i Gruppi B e C (TAB. 5).

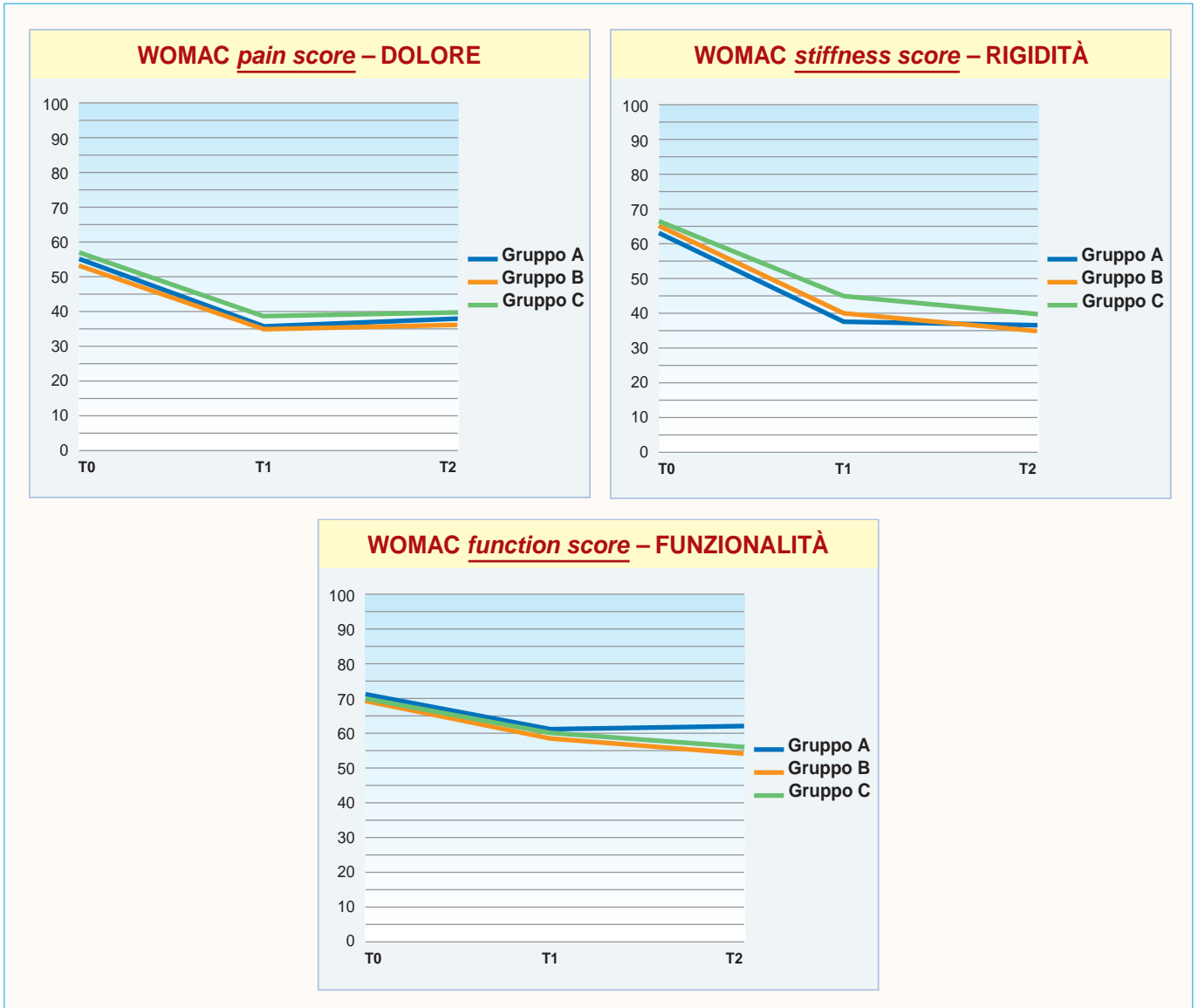
Il WOMAC *global score* evidenzia per tutti i pazienti un miglioramento delle attività funzionali, in particolare nei pazienti del Gruppo B al controllo a 6 mesi (TAB. 6).



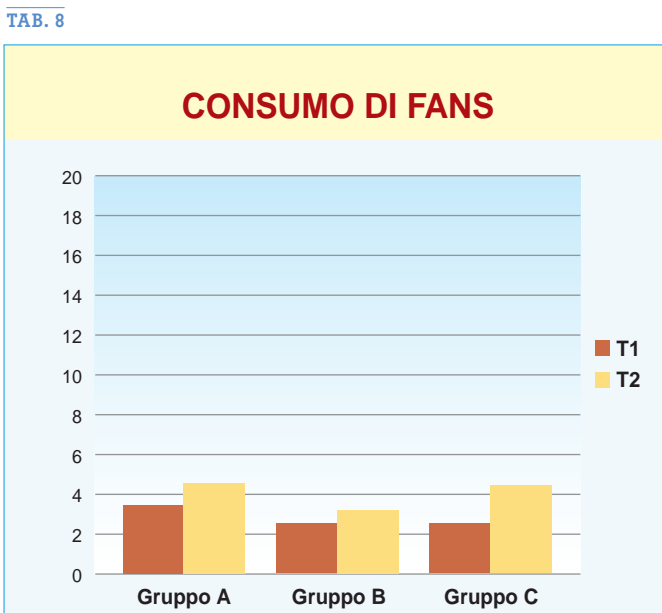
TAB. 5

TAB. 6

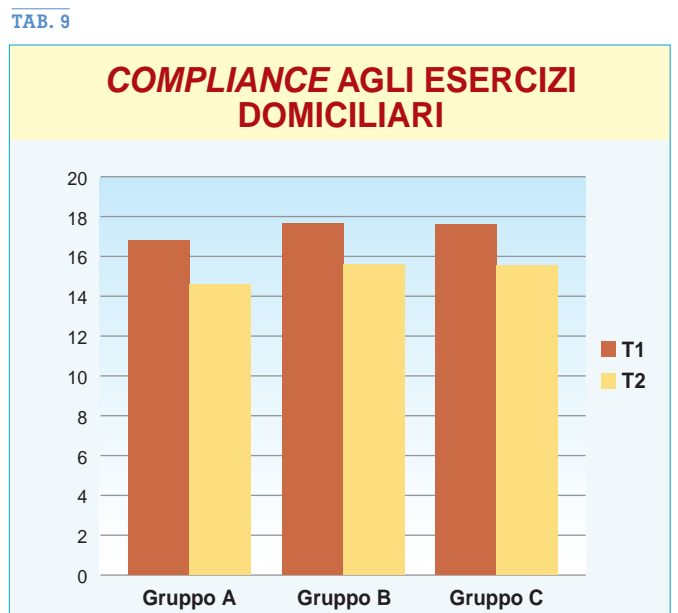




TAB. 7



TAB. 8



TAB. 9





Se il WOMAC viene scomposto nei suoi 3 *item* principali (*pain score*, *stiffness score*, *function score*), si osserva che è proprio il *function score* ad essere progressivamente incrementato sia a 3 che a 6 mesi nei Gruppi B e C (TAB. 7).

Nei 3 Gruppi si è evidenziato un modesto ed omogeneo incremento di assunzione di FANS nel tempo (TAB. 8). Non sono stati registrati eventi avversi.

– In tutti i pazienti inclusi si è osservata una buona *compliance* ad eseguire almeno 3 volte/settimana il programma di esercizi domiciliari oggetto d'insegnamento (TAB. 9).

## CONCLUSIONI

I risultati ottenuti in questo studio clinico controllato e randomizzato su una popolazione omogenea affetta da osteoartrosi di anca sintomatica sono stati quelli ipotizzati al momento della progettazione iniziale.

– Il trattamento combinato **HA + MD-Hip**, rispetto al solo trattamento con HA, permette di ottenere **un miglioramento più significativo e di maggiore durata sul dolore, sull'articolari globale dell'anca e, soprattutto, sulla sua funzionalità.**

L'utilizzo del Collagen MD-Hip, colmando un vuoto terapeutico, permette di ottenere risultati clinici migliori, poichè agisce sui tessuti periarticolari che svolgono un ruolo cruciale nella patogenesi delle patologie osteoartrosiche.

– Inoltre, questo trattamento combinato permette di ridurre il numero delle infiltrazioni articolari di HA senza comprometterne il risultato terapeutico, soprattutto relativo alle attività quotidiane.

– Come già più volte segnalato in letteratura, una buona *compliance* nel seguire con costanza un programma specifico di esercizi domiciliari condiziona il risultato terapeutico finale.

Nel corso dello studio clinico MD-Hip non ha evidenziato alcun effetto collaterale negativo ed ha evidenziato un profilo di sicurezza eccellente. ■

## Bibliografia essenziale

- Altman R. – The American College of Rheumatology Criteria for the Classification and Reporting of Osteoarthritis of the Hip. *Arthritis Rheumat.* **1991**; 34: 505-14.
- Cameron W. – Clinical Outcomes Following Manual Physical Therapy and Exercise for Hip Osteoarthritis. *J. of Orthopedic and Sports.* **2012**; 4: 23-29.
- Iannitti T. – Intra-Articular Injections for the Treatment of Osteoarthritis. *Drug RD.* **2011**; 406-420.
- Mcintosh A.L. – Recent Intra-articular Steroid Injection may Increase Infection rates in Primary THA. *Clin Orthop Relat Res.* **2006** Oct; 451: 50-54.
- McMahon S.E. – Total Hip Arthroplasty after ipsilateral Intra-articular steroid Injection: 8 Years follow up. *Acta Orthop Belg.* **2012**; 78: 33-36.
- Migliore A. – Ultrasound Guided Intra-Articular Hip Injection: Technique and Clinical Applications. **2012**; Verducci Editore.
- Milani L. – Un nuovo 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.
- 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.
- Paoloni M. – Kinematic and Kinetic modifications in walking pattern of hip osteoarthritis patients induced by intra-articular injections of hyaluronic acid. *Clin. Biomech.* **2012**; 1-5.
- Richette P. – Effect of Hyaluronic Acid in Symptomatic Hip Osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* **2009**; 824-830.
- Smith J. – Accuracy of Sonographically Guided Intra-articular Injections in the Adult Hip. *J Ultrasound Med.* **2009**; 28:329-335.
- Webber A. – Rate of Adverse Reactions to More than 1 Series of Viscosupplementation. *Orthopedics.* **2012**; 35: 24-30.

Testo elaborato dalla relazione dell'autore presentata al 16° Incontro del Club dell'Omotossicologia, Napoli 18-19 Maggio 2013.

## Riferimento bibliografico

MILANO E. – Il ruolo del Medical Device-Hip nella terapia infiltrativa ecoguidata dell'artrosi di anca. *La Med. Biol.*, **2013**/4; 15-20.

## Autore

### Dott. Edoardo Milano

– Specialista in Medicina Fisica e Riabilitazione

S.C. Medicina Fisica e Riabilitazione  
Universitaria - Torino

A.O. Città della Salute e della Scienza  
Torino

Via San Secondo, 37  
I – 10128 Torino



CLINICAL

E. Milano

## RIASSUNTO

L'osteoartrosi di anca è una patologia di comune riscontro negli ambulatori medici di terapia del dolore osteo-artro-mio-fasciale.

Gli strumenti terapeutici non chirurgici a disposizione sono pochi e non sempre efficaci, soprattutto nelle fasi avanzate della patologia dove il danno articolare è importante. Negli ultimi anni è stata introdotta la terapia infiltrativa articolare con acido ialuronico, utilizzando la tecnica ecoguidata per migliorare la sicurezza e l'appropriatezza dell'inoculo.

In letteratura i dati sull'efficacia di questo trattamento sono più che incoraggianti.

– Attualmente l'utilizzo combinato di acido ialuronico e Collagen Medical Device-Hip per via infiltrativa articolare e periarticolare rappresenta un valido strumento terapeutico nella cura della patologia artrosica dell'anca.

– Questo studio si pone l'obbiettivo di valutare l'efficacia sul dolore, sulla funzionalità, oltre che la tollerabilità e la sicurezza dei prodotti utilizzati.

**PAROLE CHIAVE** COLLAGEN MEDICAL DEVICE, ACIDO IALURONICO, ANCA, OSTEOARTROSI, DOLORE, RIABILITAZIONE, INFILTRAZIONE, ECOGRAFIA

**SUMMARY:** Osteoarthritis of the hip is a commonly observed disease in outpatient clinics for the osteo-artro-myo-fascial pain management.

The non-surgical therapeutic tools at our disposal are few and not always effective, especially in the advanced stages of the disease in which joint damage is important. In recent years it has become widespread the joint infiltrative therapy with hyaluronic acid, using the ultrasound-guided technique to improve safety and appropriateness of the inoculum. In literature, data on the efficacy of this treatment are more than encouraging.

– The combined use of hyaluronic acid and Collagen Medical Device-Hip via intra-articular and peri-articular injections can be a valuable therapeutic tool in the treatment of osteoarthritis of the hip.

This study has the objective to assess its effectiveness on pain and functionality, on tolerability and safety.

**KEY WORDS:** COLLAGEN MEDICAL DEVICE, HYALURONIC ACID, HIP, OSTEOARTHRITIS, PAIN, REHABILITATION, INJECTION, ECOGRAPHY

## IL RUOLO DEL MEDICAL DEVICE-HIP NELLA TERAPIA INFILTRATIVA ECOGUIDATA DELL'ARTROSI DI ANCA

*THE ROLE OF MD-HIP IN THE ULTRASOUND-GUIDED INFILTRATIVE THERAPY FOR HIP OSTEOARTHRITIS*

### INTRODUZIONE

L'osteoartrosi (OA) è la più frequente tra le patologie artritiche e la principale causa di disabilità nella popolazione anziana. Tra le articolazioni colpite da OA, quella di anca è seconda per frequenza, con un range di prevalenza compreso tra 3% e 11% nella popolazione di età > 35 anni.

L'OA di anca è caratterizzata dalla progressiva destrutturazione della cartilagine articolare; clinicamente si manifesta con un progressivo incremento della sintomatologia algica alla mobilizzazione articolare con perdita di funzionalità segmentale ed alterazione della dinamica motoria.

Attualmente le opzioni terapeutiche, sia farmacologiche (FANS, cortisonici, me-

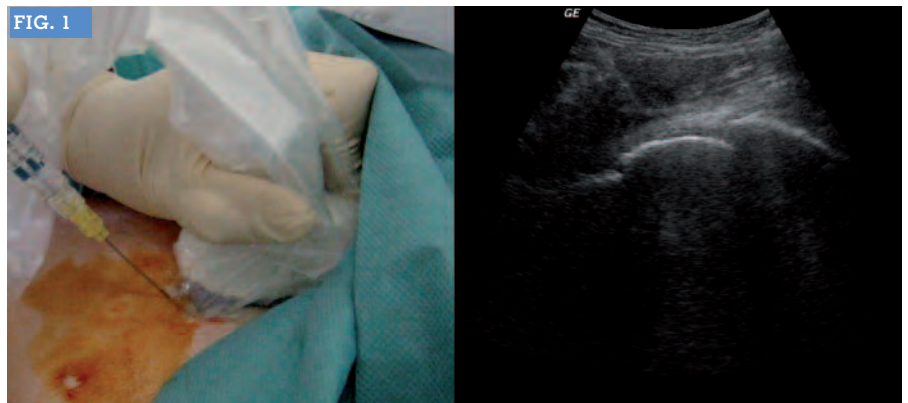
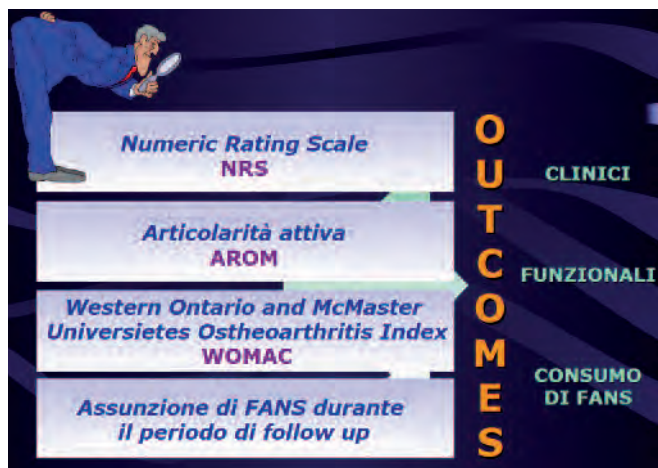


FIG. 1



TAB. 1



dicinali omotossicologici e fitoterapici) sia non farmacologiche (riabilitazione, terapia fisica, agopuntura), si pongono come obiettivo il controllo della sintomatologia dolorosa, il miglioramento della disabilit  conseguente e, quando possibile, la limitazione della degradazione strutturale dell'articolazione colpita.

– Negli ultimi dieci anni la terapia infiltrativa intra-articolare con acido ialuronico (HA) si   sempre pi  consolidata nel panorama internazionale, sostenuta dai buoni risultati ottenuti in alcuni studi clinici sperimentali sulla riduzione del dolore e sull'incremento della funzionalit  articolare, tanto da

ritardare di alcuni anni la protesizzazione.

L'HA   un glicosaminoglicano ad alto peso molecolare costituito dalla ripetizione sequenziale di acido glucuronico e N-acetil-glucosamina.

Nelle articolazioni colpite da OA la concentrazione e il peso molecolare dell'HA fisiologico sono ridotti dal 33% al 50%, con evidente minore efficacia protettiva articolare.

La viscoinduzione e la viscosupplementazione intrarticolare si fondano sulla fisiologica capacit  dell'HA nel riportare il liquido sinoviale ad una pi  ottimale viscoelasticit  e alla sua naturale funzione protettiva sull'articolazio-

ne, ovviando alla perdita di HA e stimolandone la produzione endogena, oltre a controllare la produzione e attivit  dei mediatori proinfiammatori e delle metalloproteinasi di matrice.

– I **Collagen Medical Devices (MD)** rientrano a pieno diritto tra le possibili opzioni e soluzioni terapeutiche del trattamento delle patologie algiche-disfunzionali osteo-artro-mio-fasciali, come   l'OA.

Con il loro contenuto in collagene suino e sostanze ancillari di origine naturali (eccipienti veicolanti), possono portare ad una nuova strutturazione dei tessuti intrarticolari (legamenti e cartilagine articolare) ed extrarticolari [legamenti, capsula articolare, tendini (tutti costituiti fondamentalmente da collagene) e muscoli, fornendo un supporto meccanico di stabilizzazione per il migliore assetto delle fibre collagene danneggiate e per contrastare la (eventuale) lassit  articolare causa di dolore.

– Inoltre i MD possono migliorare le propriet  viscoelastiche del liquido endoarticolare grazie alla funzione cementante delle fibre collagene dei proteoglicani della matrice extracellulare.

La **terapia combinata HA + Collagen MD** trova ancor pi  interesse se si considerano le pi  recenti ipotesi fisiopatologiche dell'OA, che vedono proprio il **comparto extrarticolare**, ben pi  vascolarizzato rispetto a quello articolare, come *primum movens* del processo patologico.

– Obiettivo di questo studio   la valutazione dell'efficacia terapeutica della terapia combinata **HA + MD** nella **patologia osteoartrosica dell'anca**.

#### PAZIENTI E METODI

In questo studio clinico sono stati inclusi pazienti di entrambi i sessi, di et  compresa tra 51 e 77 anni, giunti in visita presso la S.C. Medicina Fisica e Riabilitazione Universitaria - Torino per

TAB. 2





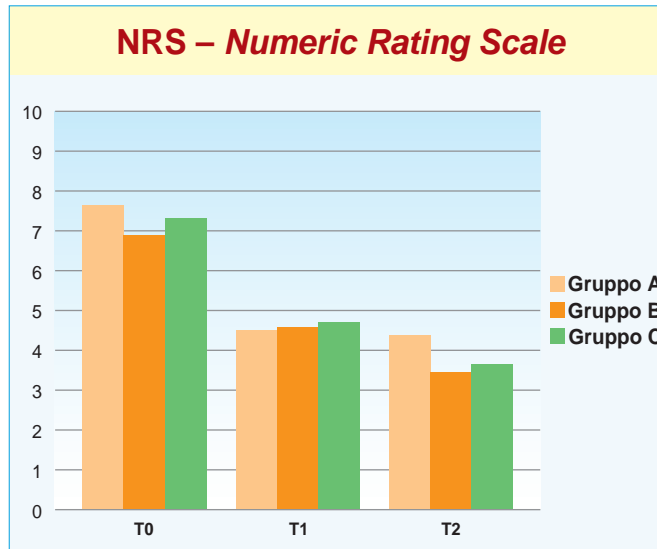
dolore all'articolazione di anca, nel periodo compreso tra gennaio 2012 e dicembre 2012.

Sono stati selezionati i seguenti criteri di inclusione:

- diagnosi di OA primaria di anca da più di 12 mesi, secondo i criteri dell'American College of Rheumatology;
- classificazione radiologica di Kellgren-Lawrence: gradi II-III;
- dolore moderato-severo con *Numeric Rating Scale* (NRS): punteggio > 5, senza assunzione di FANS;
- deambulazione possibile per tratti medi (> 50 mt), senza ausili.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che soddisfacessero uno dei seguenti criteri:

- diagnosi di AR, condrocalcinosi, psoriasi, malattie metaboliche dell'osso, gotta, infezioni in fase attiva;
- OA in rapida compromissione, displasia importante o congenita dell'acetabolo e testa del femore;
- OA di anca bilaterale sintomatica;
- precedenti infiltrazioni di HA e/o terapia cortisonica intra-articolare o



TAB. 3

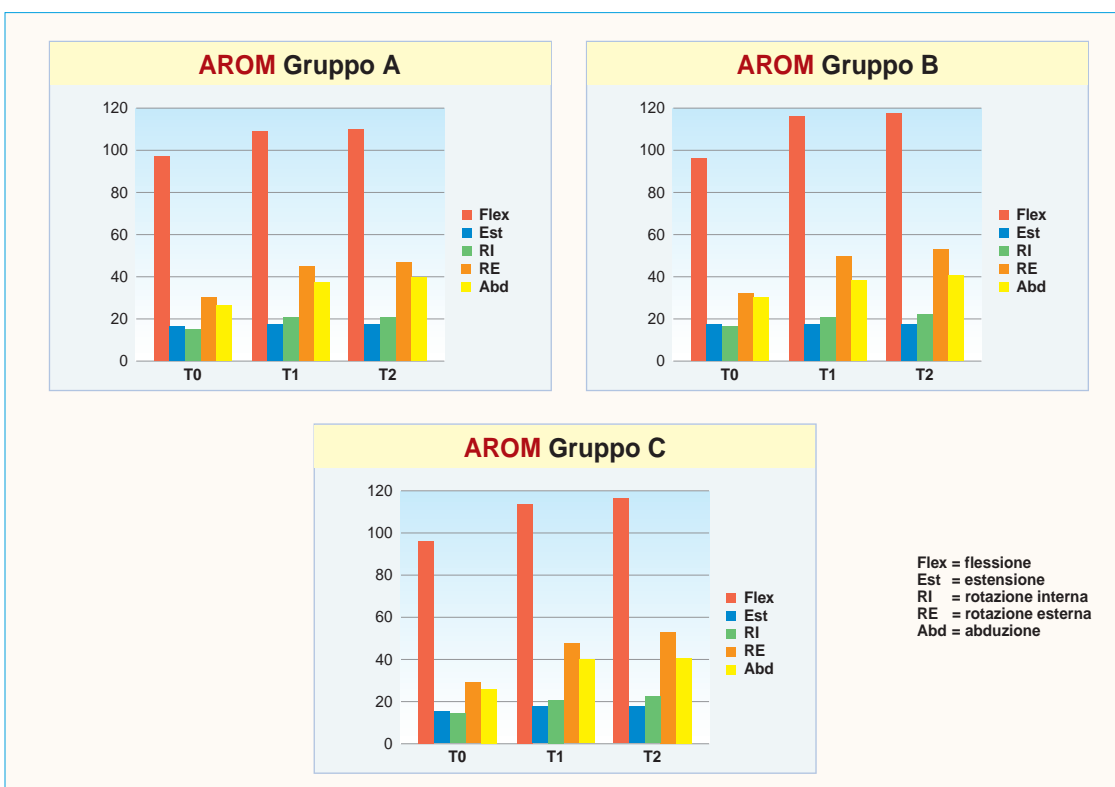
per os assunta nel mese precedente all'inclusione;

- malattie psichiatriche;
- TAO, gravidanza, obesità;
- patologie ortopediche o neurologiche tali da compromettere la deambulazione.

I pazienti inclusi – dopo aver ricevuto circostanziate informazioni sui potenziali rischi legati al trattamento tera-

peutico intrarticolare e dopo aver rilasciato il consenso informato scritto alla terapia – sono stati suddivisi in modalità *random* in tre Gruppi (A, B, C).

– Il **Gruppo A** è stato sottoposto ad un ciclo di 3 infiltrazioni intrarticolari di HA ad alto peso molecolare (P.M. 500-700.000, 20 mg/2ml, **Hyalubrix**, Fidia Farmaceutici Spa) a cadenza di 10 giorni.



TAB. 4

Flex = flessione  
 Est = estensione  
 RI = rotazione interna  
 RE = rotazione esterna  
 Abd = abduzione



– Il **Gruppo B** è stato sottoposto a un ciclo di **3** infiltrazioni intrarticolari di HA ad alto peso molecolare (P.M. 500-700.000, 20 mg/2ml, **Hyalubrix**) e pericapsulari di **MD-Hip** (Guna Laboratori - Milano) (2 fiale) a T0, T14 e T35, intervallate da 2 infiltrazioni peri-intracapsulari con **MD-Hip**, 2 fiale a T7 e T21.

– Il **Gruppo C** è stato sottoposto a un ciclo di **2** infiltrazioni articolari di HA ad alto peso molecolare (P.M. 500-700.000, 20 mg/2ml, **Hyalubrix**) e pericapsulari di **MD-Hip** (2 fiale) a T7 e T14, intervallate da infiltrazioni peri-intracapsulari con **MD-Hip** (2 fiale) a T0, T14 e T35.

I pazienti inclusi nei 3 Gruppi sono sta-

ti – inoltre – addestrati, attraverso un breve ciclo di trattamento specifico riabilitativo di gruppo (*Hip School*), ad eseguire nella modalità corretta un protocollo di esercizi da riprodurre a domicilio come auto-trattamento, almeno 3 volte/settimana.

Il trattamento infiltrativo periarticolare ed intrarticolare è stato eseguito sotto guida ecografica, utilizzando il trasduttore Convex 3,5-MHz secondo una metodica codificata (FIG. 1).

Diversi studi clinici pubblicati in letteratura concordano nel considerare il trattamento infiltrativo articolare multiplo scervo da un rischio incrementato di evento avverso o infettivo post-pro-

tesizzazione nel tempo, rispetto alla singola terapia infiltrativa articolare.

Sono stati misurati *outcomes* clinici e funzionali a **3** e a **6 mesi** dal primo trattamento infiltrativo.

È stato quantificato:

- 1) il dolore con NRS;
- 2) l'articolarietà attiva dell'anca (AROM);
- 3) le capacità funzionali;
- 4) il dolore con il WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*), strumento multidimensionale che valuta 17 attività funzionali del paziente, oltre alle 5 attività influenzate dal dolore e ai 2 *item* inerenti la rigidità articolare. Inoltre è stata registrata l'eventuale assunzione di FANS da parte dei pazienti lungo tutto il periodo di *follow-up* e l'eventuale comparsa di effetti avversi (TAB. 1).

## RISULTATI

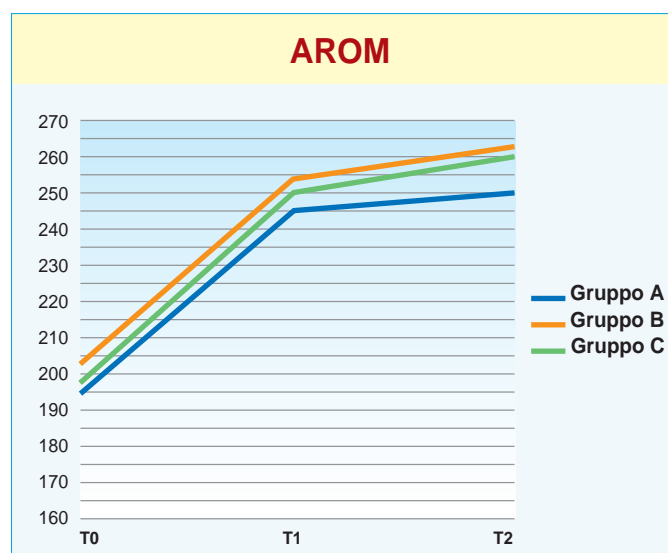
Sono stati studiati **60 pazienti** che soddisfacevano i criteri di inclusione e di esclusione e suddivisi in modalità *random*, stratificati per sesso ed età, in numero di 20 per ogni Gruppo di trattamento (Gruppo A, B e C) (TAB. 2).

Nessun paziente ha abbandonato lo studio prima del *follow-up* a 6 mesi.

– Il dolore misurato con NRS si è ridotto in tutti e tre i Gruppi di trattamento al controllo a 3 mesi (T1) e ancor più a 6 mesi (T2) nei Gruppi B e C (TAB. 3).

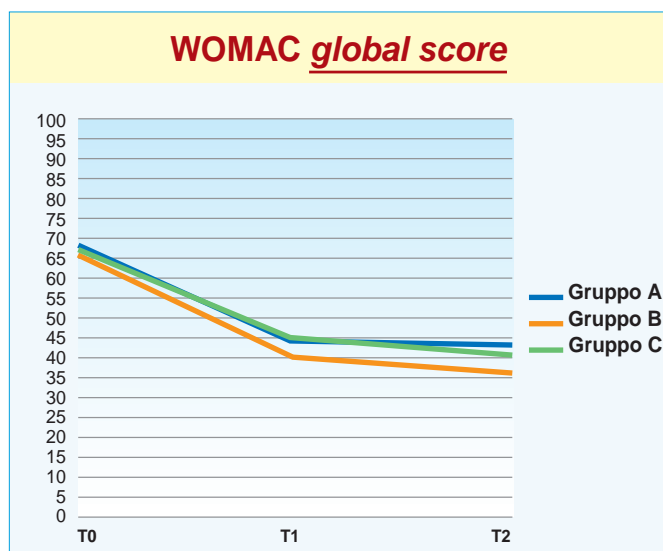
– L'articolarietà di anca (AROM) è progressivamente migliorata su tutti i piani dello spazio in tutti i 3 Gruppi (TAB. 4). Se si rappresenta graficamente la somma del *guadagno articolare* ottenuto dai pazienti nei singoli Gruppi a 3 e 6 mesi, si osserva un maggiore e progressivo incremento articolare per i Gruppi B e C (TAB. 5).

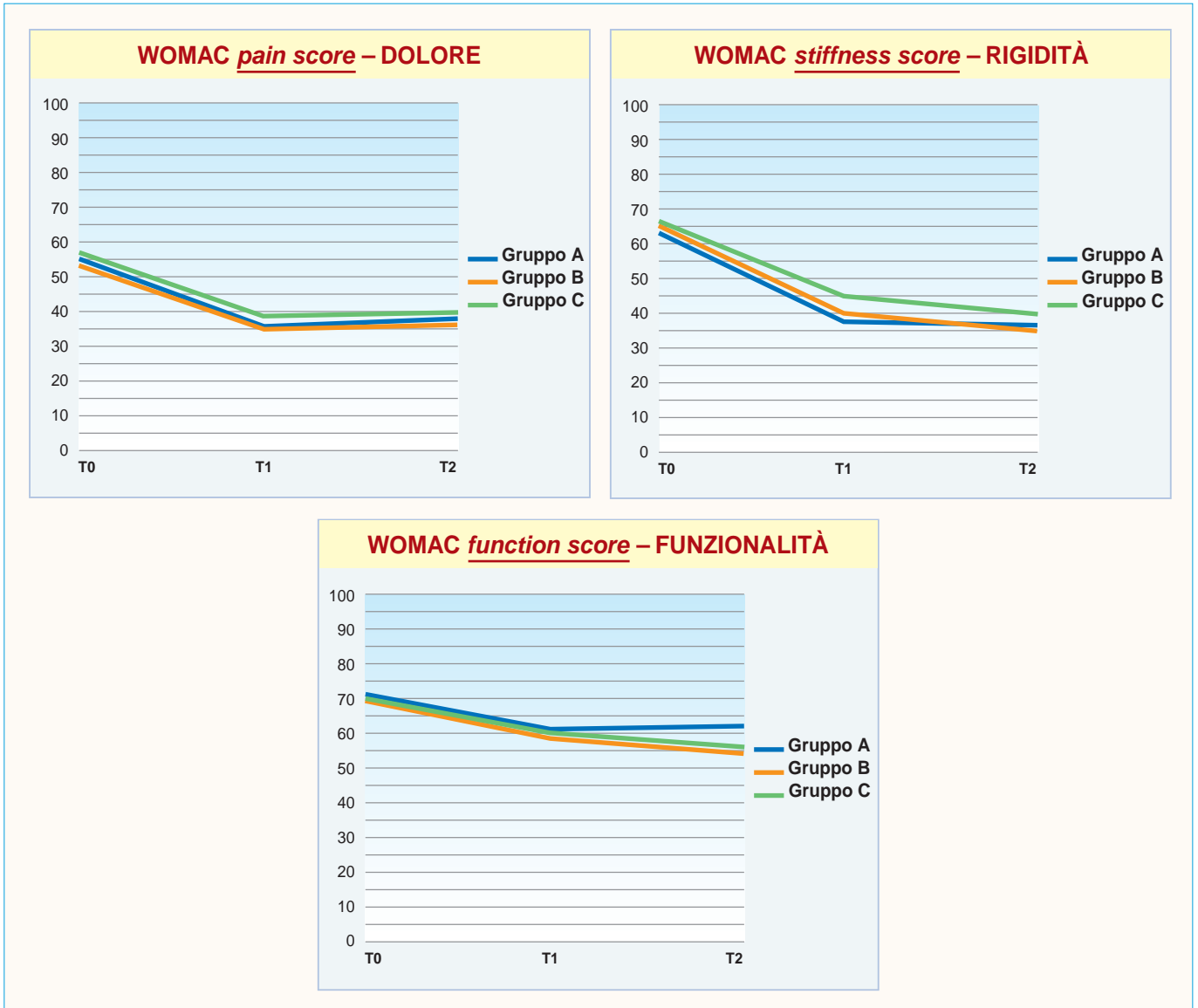
Il WOMAC *global score* evidenzia per tutti i pazienti un miglioramento delle attività funzionali, in particolare nei pazienti del Gruppo B al controllo a 6 mesi (TAB. 6).



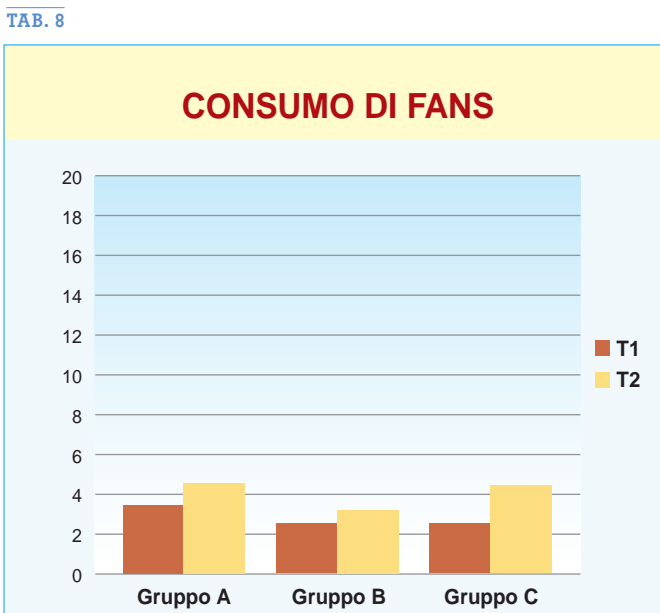
TAB. 5

TAB. 6

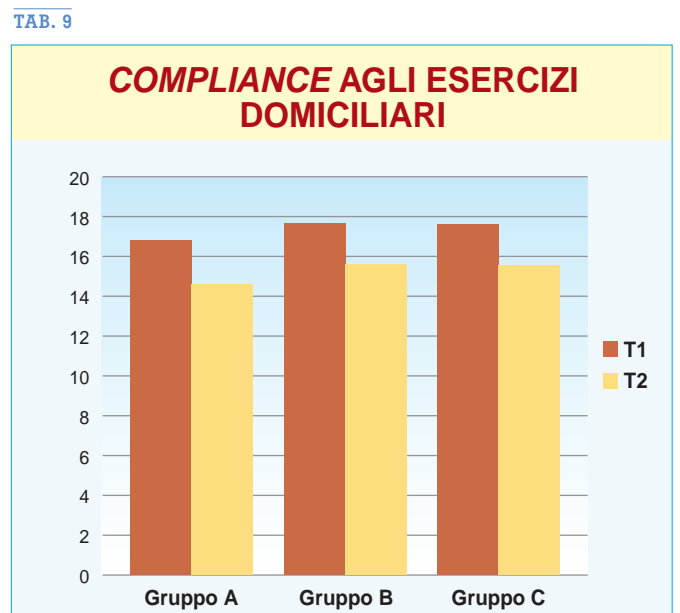




TAB. 7



TAB. 8



TAB. 9



Se il WOMAC viene scomposto nei suoi 3 *item* principali (*pain score*, *stiffness score*, *function score*), si osserva che è proprio il *function score* ad essere progressivamente incrementato sia a 3 che a 6 mesi nei Gruppi B e C (TAB. 7).

Nei 3 Gruppi si è evidenziato un modesto ed omogeneo incremento di asunzione di FANS nel tempo (TAB. 8). Non sono stati registrati eventi avversi.

– In tutti i pazienti inclusi si è osservata una buona *compliance* ad eseguire almeno 3 volte/settimana il programma di esercizi domiciliari oggetto d'insegnamento (TAB. 9).

## CONCLUSIONI

I risultati ottenuti in questo studio clinico controllato e randomizzato su una popolazione omogenea affetta da osteoartrosi di anca sintomatica sono stati quelli ipotizzati al momento della progettazione iniziale.

– Il trattamento combinato **HA + MD-Hip**, rispetto al solo trattamento con HA, permette di ottenere **un miglioramento più significativo e di maggiore durata sul dolore, sull'articolari globale dell'anca e, soprattutto, sulla sua funzionalità.**

L'utilizzo del Collagen MD-Hip, colmando un vuoto terapeutico, permette di ottenere risultati clinici migliori, poichè agisce sui tessuti periarticolari che svolgono un ruolo cruciale nella patogenesi delle patologie osteoartrosiche.

– Inoltre, questo trattamento combinato permette di ridurre il numero delle infiltrazioni articolari di HA senza comprometterne il risultato terapeutico, soprattutto relativo alle attività quotidiane.

– Come già più volte segnalato in letteratura, una buona *compliance* nel seguire con costanza un programma specifico di esercizi domiciliari condiziona il risultato terapeutico finale.

Nel corso dello studio clinico MD-Hip non ha evidenziato alcun effetto collaterale negativo ed ha evidenziato un profilo di sicurezza eccellente. ■

## Bibliografia essenziale

- Altman R. – The American College of Rheumatology Criteria for the Classification and Reporting of Osteoarthritis of the Hip. *Arthritis Rheumat.* **1991**; 34: 505-14.
- Cameron W. – Clinical Outcomes Following Manual Physical Therapy and Exercise for Hip Osteoarthritis. *J. of Orthopedic and Sports.* **2012**; 4: 23-29.
- Iannitti T. – Intra-Articular Injections for the Treatment of Osteoarthritis. *Drug RD.* **2011**; 406-420.
- Mcintosh A.L. – Recent Intra-articular Steroid Injection may Increase Infection rates in Primary THA. *Clin Orthop Relat Res.* **2006** Oct; 451: 50-54.
- McMahon S.E. – Total Hip Arthroplasty after ipsilateral Intra-articular steroid Injection: 8 Years follow up. *Acta Orthop Belg.* **2012**; 78: 33-36.
- Migliore A. – Ultrasound Guided Intra-Articular Hip Injection: Technique and Clinical Applications. **2012**; Verducci Editore.
- Milani L. – Un nuovo 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.
- 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.
- Paoloni M. – Kinematic and Kinetic modifications in walking pattern of hip osteoarthritis patients induced by intra-articular injections of hyaluronic acid. *Clin. Biomech.* **2012**; 1-5.
- Richette P. – Effect of Hyaluronic Acid in Symptomatic Hip Osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* **2009**; 824-830.
- Smith J. – Accuracy of Sonographically Guided Intra-articular Injections in the Adult Hip. *J Ultrasound Med.* **2009**; 28:329-335.
- Webber A. – Rate of Adverse Reactions to More than 1 Series of Viscosupplementation. *Orthopedics.* **2012**; 35: 24-30.

Testo elaborato dalla relazione dell'autore presentata al 16° Incontro del Club dell'Omotossicologia, Napoli 18-19 Maggio 2013.

## Riferimento bibliografico

MILANO E. – Il ruolo del Medical Device-Hip nella terapia infiltrativa ecoguidata dell'artrosi di anca. *La Med. Biol.*, **2013**/4; 15-20.

## Autore

### Dott. Edoardo Milano

– Specialista in Medicina Fisica e Riabilitazione

S.C. Medicina Fisica e Riabilitazione  
Universitaria - Torino

A.O. Città della Salute e della Scienza  
Torino

Via San Secondo, 37  
I – 10128 Torino



M. Ottaviani

## RIASSUNTO

Il collagene è la principale proteina strutturale extracellulare presente nei Tessuti connettivo ed osseo della maggior parte degli animali. Nell'uomo la sua sintesi inizia a diminuire mediamente intorno al 50° anno di età, con la conseguente evoluzione verso quadri di degenerazione cartilaginea e tendinea e l'inevitabile sviluppo di artrosi e tendinopatie. Dal momento che queste forme degenerative sono assai frequenti e sfociano spesso in quadri sintomatologici le cui principali caratteristiche sono dolore e rigidità articolare, ben si comprende l'importanza di poter disporre di strumenti terapeutici che consentano al medico non solo di limitare questa evoluzione degenerativa, ma anche, in determinati casi, di indurre la regressione di tali processi.

Questo lavoro nasce dall'osservazione di 257 pazienti affetti da patologie articolari e tendinee di frequente riscontro nella pratica clinica, tutti trattati mediante la somministrazione intra- e peri-articolare esclusivamente con i *Collagen Medical Devices*.

I dati sono stati rilevati attraverso Questionari di autovalutazione validati dall'O.M.S. che hanno consentito di evidenziare una significativa efficacia di questi presidi nel circoscrivere i problemi di degenerazione articolare e tendinea.

**PAROLE CHIAVE** COLLAGEN MEDICAL DEVICE, COLLAGENE, ARTROSI, TENDINOPATIA, DOLORE

**SUMMARY:** Collagen is the main extracellular structural protein which is to be found in Connective Tissue and Bone Tissue of most animals. In humans aged about 50 years its synthesis begins to reduce, with the consequent cartilage and tendon degeneration and the unavoidable development of osteoarthritis and tendonitis.

Since these degenerative pathologies are very frequent and evolve in pain and joint stiffness, it is of extreme importance to have tools helping the Medical Doctors not only to limit this degenerative evolution, but also, in certain cases, to induce its regression.

This study was conducted on 257 patients with joint and tendon disorders (Impingement Syndrome, Shoulder Tendinopathy, Hip Arthritis, Knee Arthritis, Rizoartrosis, Achilles Tendinopathy) frequently reflected in clinical evidence, such as pain and joint stiffness; they were all treated exclusively with local injections of Collagen Medical Devices. The data were collected through self-assessment Scales, validated by W.H.O., and the results have underlined a significant usefulness of the Collagen MD in containing the problems of degeneration of the articular Apparatus.

**KEY WORDS:** COLLAGEN MEDICAL DEVICE, COLLAGEN, OSTEOARTHRITIS, TENDON DEGENERATION, PAIN

## TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE ARTICOLARI CON COLLAGEN MEDICAL DEVICES – STUDIO CLINICO SU 257 PAZIENTI

*TREATMENT OF THE ARTICULAR PATHOLOGIES WITH COLLAGEN MEDICAL DEVICES*

*– CLINICAL STUDY IN 257 PATIENTS*

### INTRODUZIONE

Il collagene è una glicoproteina caratterizzata da una struttura in cui si ripete un **modulo base** semplice: più molecole di collagene si uniscono a formare una fibrilla collagene; questa unione avviene con la modalità di "slittamento" di ogni singola molecola su quella superiore pari ad  $\frac{1}{4}$  della propria lunghezza.

Si viene così a costituire una sorta di *muro* in cui i singoli mattoni costitutivi sono sfasati tra loro in modo da produrre una notevole resistenza sia nei confronti delle forze tangenziali incidenti, sia nei confronti delle forze perpendicolari incidenti (FIG. 1).

– Questa caratteristica disposizione fornisce alla struttura collagena una notevole robustezza in termini di **resisten-**

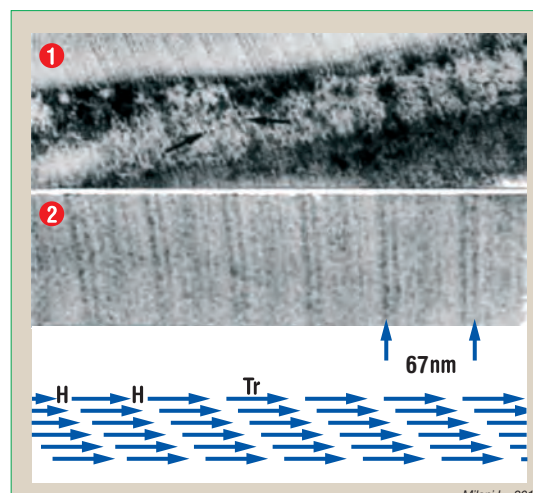


FIG. 1

**Struttura del collagene.**

**1: Zuccheri legati al collagene.**

**Correlazione dello zucchero** (precipitazioni nere) **alla periodicità delle fibrille collagene** (ME 112.000X);

**2: Sezione di fibrilla collagene**

(ME 240.000X).

**Un ciclo di 67 nm (670 Å) si forma sulla base di molecole di collagene ogni volta slittate di  $\frac{1}{4}$  della propria lunghezza.**

– In Milani L. Voce bibliografica 8.

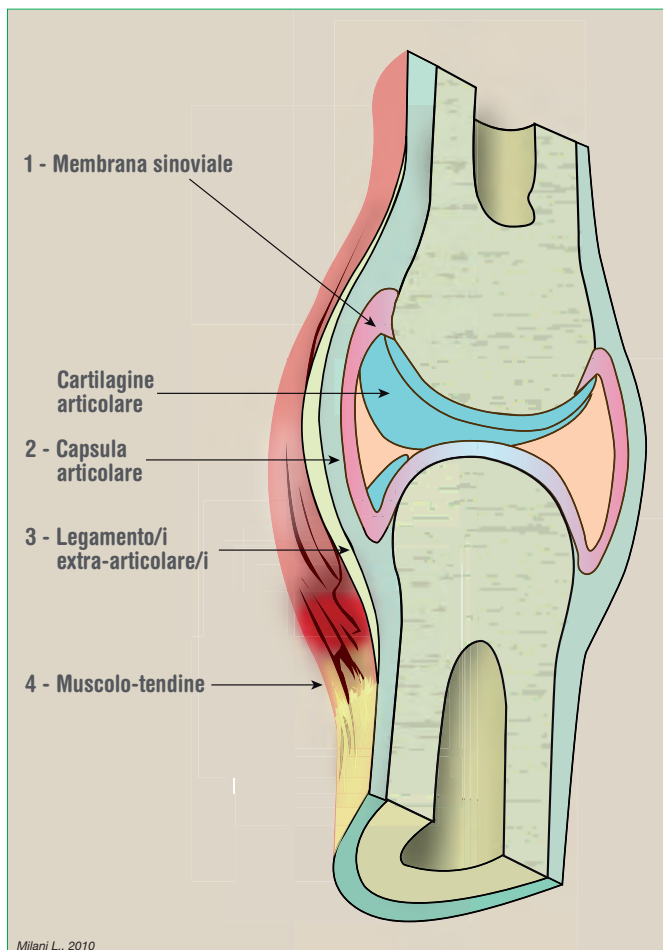




FIG. 2

**Apparato di Contenzione Extra-articolare.**

– Da Milani L. Voce bibliografica 8.



Milani L., 2010

re, tendini e muscoli; il Comparto Intra-Articolare è costituito da legamenti (solo per le articolazioni di ginocchio e anca) e da cartilagine articolare (FIG. 2).

Una delle cause più importanti di dolore distrettuale articolare è la **lassità** delle strutture di stabilizzazione intra- ed extra-articolari; i sistemi di contenimento lassi producono **ipermobilità articolare**, soprattutto in direzioni ed angolature non fisiologiche che da un lato usurano precocemente ed ulteriormente i sistemi di contenimento stessi, e dall'altro operano verso una progressiva degenerazione cartilaginea.

Il supporto meccanico fornito dal collagene rappresenta un'efficace impalcatura naturale di sostegno.

Nell'uomo la biosintesi di collagene inizia a ridursi dai 55-60 anni di vita (FIG. 3); da quest'età si assiste al deperimento quantitativo e qualitativo delle strutture articolari.

In particolare, per quanto concerne l'Apparato locomotore, le superfici cartilaginee si assottigliano e degenerano sviluppando artrosi, mentre le strutture tendinee e legamentose diventano meno elastiche e vanno incontro a quadri di tendinosi e tendinopatie di vario grado.

Spesso nelle patologie dell'Apparato locomotore, l'evidenza diagnostica strumentale (Rx, ecografia, ecc.) non corrisponde a quella clinica.

– Già nel 1954 Lucherini e Coll. distinguevano tra Artrosi STATO e Artrosi MALLATTIA.

Col termine **Artrosi Stato** si intende il fisiologico quadro di invecchiamento articolare età-correlato; si tratta di una condizione parafisiologica che non determina alcun quadro clinico e che viene spesso riscontrata occasionalmente nell'ambito di un'indagine strumentale effettuata per altri motivi (es. traumatismo).

Tuttavia, quando l'artrosi dà segno di sé provocando i caratteristici sintomi d'e-

za, **estensibilità ed incompressibilità**, ma al tempo stesso vengono assicurate **plasticità, flessibilità, possibilità di torsione e grande resistenza** al carico.

Quasi tutte le articolazioni, per essere funzionali, devono possedere due caratteristiche apparentemente contrastanti: **stabilità e mobilità**.

I sistemi di **stabilizzazione articolare** sono rappresentati da strutture che definiscono il **Comparto Extra-articolare** ed il **Comparto Intra-articolare**; il collagene è abbondantemente presente in entrambe queste strutture.

– Il Comparto Extra-articolare è rappresentato da legamenti, capsula articola-

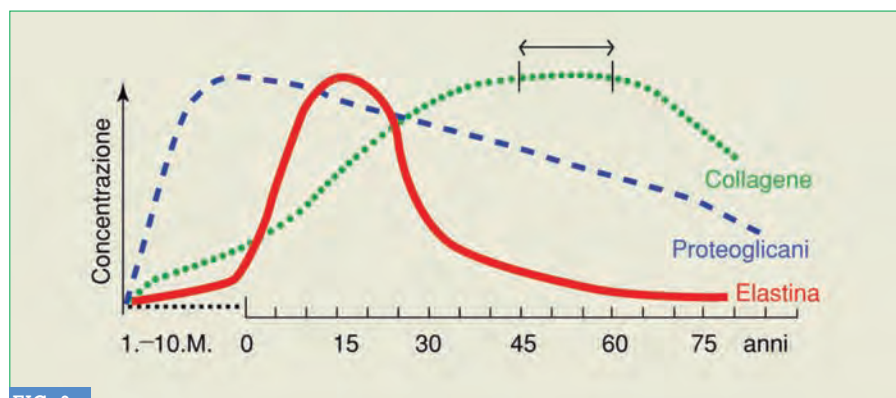


FIG. 3

**Biosintesi di collagene, proteoglicani ed elastina correlati all'età.**

– In Heine H., modificato da Milani L. Voce bibliografica 8.



sordio, quali *stiffness* ed algie articolari, allora si parla di Artrosi Malattia.

Gli osteofiti sono proliferazioni irregolari del Tessuto osseo, a forma di becco o di cresta, che si formano in prossimità di articolazioni alterate da processi patologici di varia natura, ma soprattutto in caso di artrosi; la loro presenza può comportare disturbi di vario tipo, con limitazione dei movimenti dell'articolazione o compressione e irritazione delle strutture vicine, particolarmente i rami nervosi o le inserzioni tendinee.

Gli osteofiti rappresentano il tentativo che il Tessuto osseo attua per ampliare la superficie dei capi articolari, laddove questi sono degenerati dall'artrosi, nel tentativo di stabilizzare l'articolazione (FIG. 4).

Spesso – inoltre – si rinvencono quadri ecografici o di *imaging* RMN in cui si evidenziano lesioni tendinee anche complete o multiple, pur in presenza di una sintomatologia scarsa o nulla; d'altro canto, esistono situazioni in cui l'integrità tendinea coincide con un quadro algico e di impotenza funzionale molto accentuata.

Per quanto riguarda il sotto-Apparato tendineo-legamentoso, possiamo distinguere dal punto di vista anatomo-patologico tra tendiniti o tenosinoviti, tendinosi e lesioni tendinee di vario grado.

– Le tendiniti o tenosinoviti sono quadri infiammatori del tendine ed, eventualmente, della sua guaina, in presenza o meno di versamento peritendineo; possono essere conseguenza sia di un evento traumatico, sia di un sovraccarico funzionale.

Quando in un quadro di flogosi iniziano i processi riparativi dell'elemento colpito, il tessuto cicatriziale che si forma è un connettivo privo delle caratteristiche di elasticità e di resistenza tipiche del tendine nativo; ciò rende la struttura più esposta a rischi di rottura parziale o completa.

– Per questo motivo, un processo infiammatorio a carico di una struttura

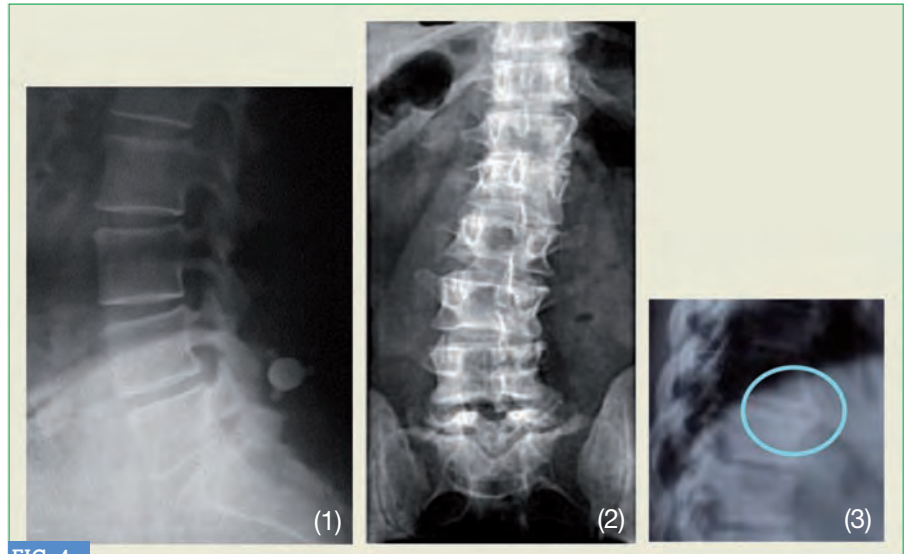


FIG. 4

Quadro Rx della colonna L-S di un individuo gravemente lombalgico senza alterazioni scheletriche artrosiche (1); di una colonna L-S con importanti segni radiologici di degenerazione artrosica (2) in paziente asintomatico; osteofiti (3).

tendineo-legamentosa non va sottovallutato, ma – piuttosto – tenuto sotto stretto controllo ed arginato quanto prima.

Anche sulla base della nostra esperienza, possiamo sicuramente affermare che non sempre l'evidenza clinica e quella diagnostica coincidono.

In Italia l'artrosi rappresenta il **72,6%** delle malattie reumatiche ed è responsabile del **70%** dei casi di dolore cronico.

L'approccio terapeutico possibile nei confronti dell'artrosi, così come della patologia tendinea, può essere di vario tipo:

- educativo
- farmacologico
- riabilitativo
- chirurgico.

L'approccio educativo è rappresentato dal miglioramento dello stile di vita che comprende interventi di educazione sanitaria, l'impiego di tutori laddove necessari ed un eventuale calo ponderale.

I farmaci convenzionali impiegati nel trattamento dell'artrosi e delle tendinopatie (FANS, COXIB, Paracetamolo, Steroidi, Oppioidi) hanno azione sintoma-

tica e vengono impiegati sia a livello sistemico sia localmente (es. infiltrazioni steroidee intra-articolari).

Esistono alcuni altri medicinali, la cui reale efficacia non viene riconosciuta da tutti gli Autori, che produrrebbero una lenta azione di condroprotezione: si tratta di glucosamina-solfato, condroitin-solfato ed acido ialuronico.

È indubbio che l'impiego locale e – quindi – mediante infiltrazione intra-articolare dell'acido ialuronico amplifichi la sua efficacia; il trattamento – in questo caso – viene definito "visco-supplementazione" e determina un effetto lubrificante ed ammortizzante.

Fino a non molti anni fa l'artrosi veniva considerata una malattia degenerativa progressiva; successivamente, con l'impiego degli "Integratori cartilaginei", è iniziata una campagna preventiva nei confronti della progressione dell'artrosi. – Da qualche anno la *Low Dose Medicine* consente di affermare che l'artrosi possa essere considerata un processo reversibile, almeno parzialmente.

In considerazione del continuo aumento dell'età media della popolazione è evidente che poter disporre di strumenti in grado di mantenere elevati gli standard qualitativi della vita nonostante il *chrono-aging* rappresenti un'importante conquista.



Localizzazione	M	F	Numero totale	Età media anni	Range anni
SPALLA e ARTO SUPERIORE	30%	70%	147	53,5	34-78
GINOCCHIO	66%	34%	53	67,5	55-82
ANCA	30%	70%	30	67	53-78
ACHILLEO	20%	80%	27	43,3	32-63

TAB. 1

Casistica generale. Distribuzione dei pazienti per sesso ed età.

I **Collagen Medical Devices** sono prodotti iniettabili costituiti da **collagene** di origine suina (i tessuti di suino possiedono un elevato contenuto in collagene) e da una sostanza definita *ancillare* o veicolante, di origine vegetale o minerale, caratterizzata da un particolare tropismo per gli specifici distretti articolari.

Grazie ad un processo di filtrazione tangenziale, associato a sterilizzazione ed al controllo del peso molecolare, si ottiene un prodotto puro e con caratteristiche chimico-fisiche standardizzate.

Poter disporre dei *Collagen Medical Devices* che possono essere iniettati localmente è un fattore determinante nel processo di riparazione che segue l'intervento anti-infiammatorio.

Gli elementi di sostegno articolare lassi provocano la stimolazione di nocirecettori locali, oltre a tensioni e sollecitazioni eccessive: questo spiega perché il rinforzo di queste strutture non è solo **rigenerativo**, ma anche **antalgico**.

– Queste caratteristiche si traducono direttamente in proprietà organolettiche: il collagene è uno **strutturante di tessuto** (proteina strutturale) e possiede – inoltre – anche qualità lubrificanti.

– Su queste basi si fonda la sostanziale differenza tra le proprietà del collagene e quelle dell'acido ialuronico.

Quest'ultimo è solo un lubrificante (alta viscosità) della cavità articolare, che agisce esclusivamente nel Comparto Intra-articolare, prevalentemente nelle grandi articolazioni.

Il collagene agisce anche e prevalentemente sulle strutture del Comparto Extra-articolare (capsula, legamenti, tendini) di piccole, medie e grandi articolazioni.

Inoltre l'acido ialuronico è efficace nei casi di modesta e media gravità clinica, mentre il collagene è efficace anche nei casi più gravemente compromettenti la motricità del paziente: *rimette al proprio posto i mattoni dove il muro era sbrecciato*.

– I *Collagen Medical Devices* possono essere utilizzati da soli o in associazione domiciliare con farmaci, sia convenzionali, sia *low dose*; inoltre nel programma terapeutico possono esservi associati altri trattamenti, sia di tipo farmacologico sistemico, sia di tipo riabilitativo.

## MATERIALI E METODI

In questo studio clinico sono stati inclusi **257 pazienti** (36,5% M; 63,5% F). L'età media era di 58,7 anni, con *range* 32-82 anni.

In **TAB. 1** sono esposti i Distretti articolari considerati e trattati e le relative caratteristiche epidemiologiche della casistica.

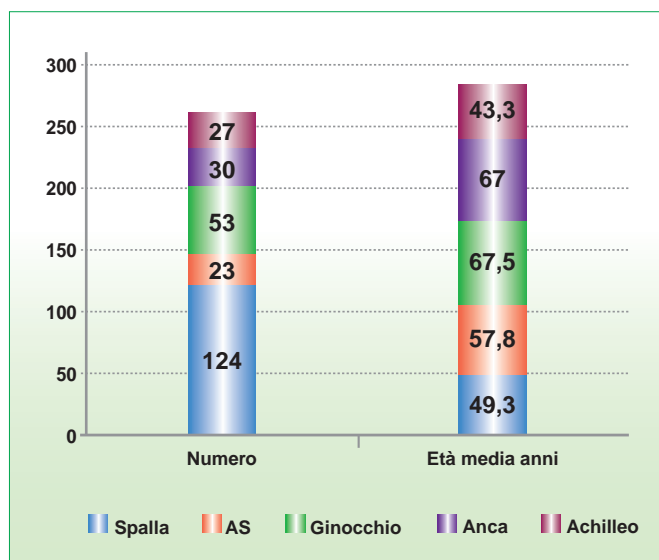
In particolare, a motivo del tipo di Scala valutativa utilizzata, il Gruppo "Spalla e Arto Superiore (AS)" comprendeva **124** pazienti con patologie strettamente localizzate alla spalla (Sindrome da conflitto della cuffia dei rotatori, con possibili lesioni tendinee); i restanti **23** erano variamente distribuiti tra rizoartrosi, epicondiliti e cisti tendinee del polso. Per questo motivo, si è deciso di analizzare i risultati di questi due sotto-Gruppi in modo indipendente (**FIG. 5**).

Per quanto riguarda il Gruppo "Ginocchio", tutti i **53** casi trattati erano stati classificati come gonartrosi di stadio I,II e III della Scala radiologica di Kellgren Lawrence.

Nel Gruppo "Anca", le articolazioni coxo-femorali trattate erano affette da co-

FIG. 5

Casistica generale.  
– Numero ed età media dei pazienti inclusi nello studio per singola patologia considerata.





xartrosi primitiva di lieve e media entità (I e II stadio); in questo Gruppo (30 pazienti), è stata presa in considerazione anche la complessione del paziente, includendo nello studio solo individui dal fisico normale, in modo da consentire all'ago impiegato di raggiungere la zona peri-capsulare.

Nell'ambito del Gruppo "Achilleo", tutti i casi trattati erano rappresentati da tendinopatie dell'Achilleo mono e/o bilaterali; in questo distretto, sono stati trattati anche 11 casi di tendinite con essudato documentato ecograficamente.

A tutti i pazienti è stato presentato il tipo di trattamento che veniva loro proposto, le sostanziali differenze che questo avrebbe comportato rispetto ad un analogo trattamento infiltrativo con acido ialuronico o altri medicinali *low dose*, ed è stato fatto firmare il consenso informato.

I rilievi clinici e sintomatologici dei pazienti inclusi sono stati raccolti mediante Questionari di valutazione riconosciuti dall'O.M.S., in particolare:

- il sintomo Dolore è stato quantificato mediante una Scala visuale a 5 punti, in cui "0" = assenza di dolore e "5" = dolore insopportabile;
- D.A.S.H. (*Disability for Arm, Shoulder and Hand*) per la spalla, il gomito e la mano-polso (*range* 0-100 dove 0 corrisponde ad assenza di disabilità) (TAB. 2);
- *Oxford Knee Score* per il ginocchio (*range* 48-0, dove 48 corrisponde ad assenza di disabilità) (TAB. 3);
- *Oxford Hip Score* per l'anca (*range* 48-0, dove 48 corrisponde ad assenza di disabilità) (TAB. 4);
- VISA-A (*Victorian Institute of Sport Assessment - Achilles*) per il tendine Achilleo (*range* 68-0, dove 68 corrisponde ad assenza di disabilità) (TAB. 5).

I Questionari sono compilati dal paziente; il Questionario dedicato è stato somministrato alla **prima visita** ed alla **fine del trattamento**.

Ai pazienti sono state somministrate infiltrazioni **intra-articolari** (spalla, gomito, polso, mano e ginocchio), **peri-capsulari** (anca) e **locali** (tendini) utilizzando i **corrispondenti MDs**; sono state utilizzate siringhe monouso da 5 cc, aghi 23G x 1-1/2 - mm 0,60 x 40 per la infiltrazione in anca, ginocchio e spalla, o aghi 26G x 1/2 - mm 0,40 x 16 per la infiltrazione nella/nel mano, polso, gomito e piede.

Prima della somministrazione, la cute è stata detersa mediante un prodotto liquido a base di sale quaternario di ammonio.

– Nei distretti dove la somministrazione è stata effettuata per via intra-articolare, sono stati impiegati guanti sterili chirurgici; la pulizia dell'area di inoculazione è stata particolarmente accurata ed effettuata mediante garze sterili imbevibili con Betadine chirurgico.

In alcuni distretti, particolarmente ricchi di terminazioni nervose sensitivo-dolorifiche, è stato impiegato "ghiaccio" *spray* a scopo anestetico.

Le iniezioni hanno avuto cadenza **bisettimanale per 5 settimane consecutive**.

– I pazienti che hanno seguito il trattamento per patologie degenerative croniche (gonartrosi, coxartrosi, rizoartrosi ed un caso di grave tendinopatia dell'Achilleo relativo ad una ballerina semi-professionista) hanno proseguito con un trattamento di mantenimento (1 seduta a cadenza mensile per 6 mesi consecutivi, poi a cadenza trimestrale).

In nessun caso è stata suggerita la sospensione o la variazione delle terapie farmacologiche in corso; ai pazienti che facevano sistematico uso di FANS o Paracetamolo è stato suggerito di farvi ricorso solo in caso di reale bisogno.

Per gli 8 pazienti che assumevano sostanze analgesiche oppioidi, è stata particolarmente monitorata l'evoluzione del sintomo dolore, al fine di ridurre gradualmente la posologia di questi farmaci.

## RISULTATI

Tutti i pazienti inclusi in questo studio hanno concluso il trattamento.

Nessuno ha riportato alcun effetto collaterale dopo la somministrazione dei *Collagen Medical Devices*.

Nei casi in cui il paziente assumeva farmaci anti-aggreganti o dicumarolici, si sono evidenziate piccole aree ecchimotiche nel sito di inoculazione, peraltro riassorbitesi in breve tempo e senza particolari provvedimenti.

Tutti i pazienti hanno **ridotto** in modo importante il consumo di farmaci convenzionali: nel **75% ≈** dei casi la loro assunzione non è più stata ritenuta necessaria.

– Degli 8 pazienti in terapia con analgesici oppioidi, 3 hanno proseguito con l'assunzione di tali farmaci, pur riducendo il dosaggio in modo significativo; i restanti 5 hanno sospeso gradualmente l'assunzione.

La sintomatologia algica ha generalmente iniziato a ridursi già dalla **4<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> somministrazione**: nei casi di Sindrome da conflitto scapolo-omeroale e nelle tendinopatie sia dell'Achilleo sia del gomito i risultati positivi sul dolore sono stati i più tardivi ad evidenziarsi.

Nelle forme artrosiche, sia a carico del ginocchio sia a carico dell'articolazione coxo-femorale, il primo effetto che i pazienti riferivano era una sensazione di **maggior escursione articolare**; tale sensazione veniva percepita dai pazienti già dopo le prime 2-3 sedute.

Un caso particolarmente complesso è stato quello di un M affetto da Policitemia, in cui coesisteva un grave quadro di gonartrosi, coxartrosi ed artrosi scapolo-omeroale con rilevante impotenza funzionale; questo è stato il caso in cui il miglioramento valutato mediante i Questionari utilizzati nel presente studio è stato scarso; tuttavia, in considerazione del quadro clinico iniziale, è possibile affermare che questo sia stato



**D.A.S.H.**

Il presente questionario riguarda la sua capacità di compiere alcune azioni. Risponda a ogni domanda facendo riferimento al suo stato durante l'ultima settimana. Non importa con quale mano o braccio lei esegue l'azione o come la compie. Se non ha svolto alcune delle azioni elencate, risponda alla domanda provando ad immaginare come le avrebbe eseguite.

Valuti la sua capacità di eseguire le seguenti azioni durante l'ultima settimana; scelga un numero per ogni domanda.

	Nessuna difficoltà	Lieve difficoltà	Discreta difficoltà	Notevole difficoltà	Non ci sono riuscito
1. svitare il coperchio di un barattolo ben chiuso o nuovo	1	2	3	4	5
2. scrivere	1	2	3	4	5
3. girare una chiave	1	2	3	4	5
4. preparare un pasto	1	2	3	4	5
5. aprire spingendo una porta pesante	1	2	3	4	5
6. posare un oggetto su uno scaffale al di sopra della propria testa	1	2	3	4	5
7. fare lavori domestici pesanti (es. lavare i pavimenti o i vetri)	1	2	3	4	5
8. fare lavori di giardinaggio	1	2	3	4	5
9. rifare un letto	1	2	3	4	5
10. portare la borsa della spesa o la ventiquattrore	1	2	3	4	5
11. portare un oggetto pesante (oltre 5 Kg)	1	2	3	4	5
12. cambiare la lampadina posta al di sopra della propria testa	1	2	3	4	5
13. lavarsi o asciugarsi i capelli	1	2	3	4	5
14. lavarsi la schiena	1	2	3	4	5
15. infilarsi un maglione	1	2	3	4	5
16. usare un coltello per tagliare del cibo	1	2	3	4	5
17. attività ricreative che richiedono poco sforzo (es. giocare a carte, lavorare a maglia)	1	2	3	4	5
18. attività ricreative nelle quali si fa forza o si prendono colpi sul braccio, sulla spalla o sulla mano (es. usare il martello, giocare a tennis, ecc.)					
19. attività che richiedono un movimento libero del braccio (es. salutare agitando il braccio, lanciare un sasso o una freccetta)	1	2	3	4	5
20. far fronte alla necessità di spostamento (andare da un posto ad un altro)	1	2	3	4	5
21. attività fisiche che richiedono uno sforzo di una certa rilevanza (fare flessioni sulle braccia, agitare ripetutamente una bomboletta spray)	1	2	3	4	5

22. durante la settimana passata, in che misura il suo problema al braccio, alla spalla o alla mano ha interferito con le normali attività in famiglia, tra gli amici, con i vicini di casa e nei gruppi di cui fa parte? Indichi un numero.

Per nulla	Molto poco	Un po'	Molto	Moltissimo
1	2	3	4	5

23. durante la settimana passata, è stato limitato nel suo lavoro o in altre attività quotidiane a causa del suo problema al braccio, alla spalla o alla mano? Indichi un numero.

Non mi ha limitato per nulla	Mi ha limitato leggermente	Mi ha limitato discretamente	Mi ha limitato molto	Non ci sono riuscito
1	2	3	4	5

Valuti l'intensità dei seguenti sintomi durante l'ultima settimana. Scelga un numero per ogni riga.

	Nessuna difficoltà	Lieve difficoltà	Discreta difficoltà	Notevole difficoltà	Non ci sono riuscito
24. dolore al braccio, alla spalla o alla mano	1	2	3	4	5
25. dolore al braccio, alla spalla o alla mano nel compiere una qualsiasi attività	1	2	3	4	5
26. formicolio (sensazione di punture di spillo) al braccio, alla spalla o alla mano	1	2	3	4	5
27. debolezza a al braccio, alla spalla o alla mano	1	2	3	4	5
28. rigidità del braccio, della spalla o della mano	1	2	3	4	5
29. durante la settimana passata, quanta difficoltà ha incontrato nel dormire a causa del suo dolore al braccio, alla spalla o alla mano? Indichi un numero.					
Nessuna difficoltà	Lieve difficoltà	Discreta difficoltà	Notevole difficoltà	Non sono riuscito a dormire	
1	2	3	4	5	
30. si sente meno capace, meno fiducioso o meno utile a causa del suo dolore al braccio, alla spalla o alla mano? Indichi un numero.					
Non sono assolutamente d'accordo	Non sono d'accordo	Non saprei	Sono d'accordo	Sono assolutamente d'accordo	
1	2	3	4	5	

Le seguenti domande si riferiscono all'impatto del suo problema al braccio, alla spalla o alla mano sulla sua capacità di praticare il suo hobby preferito (es. fare uno sport, attività di giardinaggio, ecc.). Indichi qual è il suo hobby preferito \_\_\_\_\_.

Indichi su ogni riga il numero che meglio descrive la sua capacità fisica nell'ultima settimana.

Ha avuto difficoltà:	Nessuna difficoltà	Lieve difficoltà	Discreta difficoltà	Notevole difficoltà	Non ci sono riuscito
31. a utilizzare la sua tecnica abituale per praticare il suo hobby?	1	2	3	4	5
32. a praticare il suo hobby a causa del dolore al braccio, alla spalla o alla mano?	1	2	3	4	5
33. a praticare il suo hobby come vorrebbe?	1	2	3	4	5
34. a dedicare al suo hobby la consueta quantità di tempo?	1	2	3	4	5

Le seguenti domande si riferiscono all'impatto del suo problema al braccio, alla spalla o alla mano sul suo lavoro. Indichi su ogni riga il numero che meglio descrive la sua capacità fisica durante l'ultima settimana.

Ha avuto difficoltà:	Nessuna difficoltà	Lieve difficoltà	Discreta difficoltà	Notevole difficoltà	Non ci sono riuscito
35. a utilizzare la sua tecnica abituale per lavorare?	1	2	3	4	5
36. a svolgere il suo lavoro abituale a causa del dolore al braccio, alla spalla o alla mano?	1	2	3	4	5
37. a fare il lavoro bene come vorrebbe?	1	2	3	4	5
38. a dedicare al suo lavoro la consueta quantità di tempo?	1	2	3	4	5

Grazie per aver compilato il questionario.

Data: .....

TAB. 2

- Questionario D.A.S.H. (Disability for Arm, Shoulder and Hand).



### O.K.S. - OXFORD KNEE SCORE

Descriva ora i problemi al suo ginocchio nelle ultime 4 settimane, scegliendo un'affermazione per ogni domanda.

Durante le ultime quattro settimane:

1. Come descriverebbe il dolore che ha di solito al ginocchio?				
Nessuno	Molto lieve	Lieve	Discreto	Intenso
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ha avuto difficoltà a lavarsi ed asciugarsi (in ogni parte del corpo) a causa del suo ginocchio?				
Nessuna difficoltà	Pochissima difficoltà	Un po' di difficoltà	Estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ha avuto difficoltà a salire e scendere da un'automobile o ad utilizzare un mezzo pubblico a causa del suo ginocchio?				
Nessuna difficoltà	Pochissima difficoltà	Un po' di difficoltà	Estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Per quanto tempo è riuscito a camminare, con o senza bastone, prima che il suo dolore al ginocchio diventasse intenso?				
Nessun dolore (più di 30 min.)	16-30 min.	5-15 min.	Soltanto in giro per casa	Per niente (dolore intenso quando cammino)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Dopo un pasto seduto a tavola, quanto è stato doloroso alzarsi dalla sedia a causa del suo ginocchio?				
Per niente doloroso	Lievemente doloroso	Un po' doloroso	Molto doloroso	Insopportabile
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Camminando, le è capitato di zoppiare a causa del suo ginocchio?				
Raramente / mai	Qualche volta o solo ai primi passi	Spesso, non solo ai primi passi	La maggior parte delle volte	Tutte le volte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. E' riuscito a inginocchiarsi e poi ad alzarsi di nuovo?				
Sì, facilmente	Con poca difficoltà	Con discreta difficoltà	Con estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Durante la notte, a letto, è stato disturbato dal dolore al ginocchio?				
Nemmeno una notte	Solo una o due notti	Qualche notte	La maggior parte delle notti	Ogni notte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Quanto ha interferito il suo dolore al ginocchio con il suo lavoro abituale, compreso il lavoro casalingo?				
Per nulla	Un po'	discretamente	Molto	Totalmente
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Ha mai avuto la sensazione che il suo ginocchio potesse improvvisamente "cedere" o non riuscisse a sostenerla?				
Raramente / mai	Qualche volta o solo ai primi passi	Spesso, non solo ai primi passi	La maggior parte delle volte	Tutte le volte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. E' riuscito a fare le spese di casa in autonomia?				
Sì, facilmente	Con un po' di difficoltà	Con discreta difficoltà	Con estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. E' riuscito a scendere una rampa di scale?				
Sì, facilmente	Con un po' di difficoltà	Con discreta difficoltà	Con estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Grazie per aver compilato il questionario.

Data: .....

### O.H.S. - OXFORD HIP SCORE

Descriva i problemi alla sua anca nelle ultime 4 settimane, scegliendo un'affermazione per ogni domanda.

Durante le ultime quattro settimane:

1. Come descriverebbe il dolore che ha di solito all'anca (e/o ginocchio)?				
Nessuno	Molto lieve	Lieve	Discreto	Intenso
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ha avuto difficoltà a lavarsi ed asciugarsi (in ogni parte del corpo) a causa della sua anca?				
Nessuna difficoltà	Pochissima difficoltà	Un po' di difficoltà	Estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ha avuto difficoltà a salire e scendere da un'automobile o ad utilizzare un mezzo pubblico a causa della sua anca?				
Nessuna difficoltà	Pochissima difficoltà	Un po' di difficoltà	Estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. E' riuscito a mettersi un paio di calze senza bisogno di creare adattamenti?				
Senza nessuna difficoltà	Pochissima difficoltà	Un po' di difficoltà	Estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. E' riuscito a fare la spesa da solo?				
Senza nessuna difficoltà	Pochissima difficoltà	Un po' di difficoltà	Estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Per quanto tempo è riuscito a camminare prima che il suo dolore all'anca diventasse severo? (Con o senza bastone)				
Nessun dolore/ più di 30 minuti	16 - 30 minuti	5 - 15 minuti	Solo in casa	Per niente - dolore molto severo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. E' riuscito a salire una rampa di scale?				
Sì, facilmente	Con poca difficoltà	Con discreta difficoltà	Con estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Dopo un pasto (seduto a tavola) quanto doloroso è stato il rialzarsi dalla sedia a causa del suo dolore all'anca/ginocchio?				
Per niente doloroso	Lievemente doloroso	Moderatamente doloroso	Molto doloroso	Irrealizzabile
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Ha zoppiato a causa del suo dolore?				
Raramente / mai	Qualche volta o solo ai primi passi	Spesso, non solo ai primi passi	La maggior parte delle volte	Tutte le volte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Ha mai provato qualche dolore improvviso e trafittivo a livello dall'anca malata?				
Raramente / mai	Qualche volta o solo ai primi passi	Spesso, non solo ai primi passi	La maggior parte delle volte	Tutte le volte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Quanto ha interferito il suo dolore con il suo lavoro (comprese le attività da casalingo)?				
Per nulla	Solo un poco	Moderatamente	Notevolmente	In modo totale
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. E' mai stato disturbato nel sonno a causa del dolore?				
Mai	Solo 1 o 2 notti	Alcune notti	Molte notti	Ogni notte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Grazie per aver compilato il questionario.

Data: .....

TAB. 3

- Questionario O.K.S. (Oxford Knee Score).

TAB. 4

- Questionario O.H.S. (Oxford Hip Score).



TAB. 5

**- Questionario  
V.I.S.A. -A  
(Victorian Institute of  
Sport Assessment-  
Achilleus -A).**

**V.I.S.A.-A**

In questo questionario, la parola "dolore" si riferisce solo ed esclusivamente al dolore nella zona del tendine di Achille (tallone, sotto al tallone, lateralmente al tallone, dietro al piede).

- Per quanti minuti prova indolenzimento nelle regioni del tendine di Achille appena alzato dal letto? Segni una crocetta.
 

100 minuti														0 minuti	punti
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
- Dopo che si è riscaldato, prova dolore quando stira completamente il tendine Achilleo per scendere un scalino mantenendo il tallone a terra?
 

Dolore molto severo													Nessun dolore	punti
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
- Dopo aver camminato su terreno in piano per 30 minuti, le capita di sentire dolore durante le successive 2 ore? (se non riesce a camminare su un terreno piano per 30 minuti a causa del dolore, indichi 0 punti per questa domanda)
 

Dolore molto severo													Nessun dolore	punti
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
- Prova dolore nel camminare in discesa durante una normale passeggiata?
 

Dolore molto severo													Nessun dolore	punti
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
- Prova dolore mentre si solleva sulla punta del piede malato per 10 volte o subito dopo averlo fatto?
 

Dolore molto severo													Nessun dolore	punti
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
- Quanti saltelli su di una gamba sola (quella malata) riesce a fare senza dolore
 

0													10	punti
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
- In questo periodo Lei sta praticando regolarmente uno sport o una attività fisica di qualche genere?
 

0	<input type="checkbox"/> nessuno sport/attività fisica.													punti
4	<input type="checkbox"/> allenamento modificato ± competizioni adattate.													
7	<input type="checkbox"/> completo allenamento ± competizioni ad un livello inferiore rispetto all'esordio dei sintomi.													
8	<input type="checkbox"/> competizioni allo stesso livello o ad un livello superiore rispetto all'esordio dei sintomi.													

Data: .....  
totale .....  
Grazie per aver compilato il questionario.

il paziente più soddisfatto dal trattamento ricevuto.

– Infatti, in un primo tempo abbiamo trattato esclusivamente le spalle e solo in una fase successiva, su insistente richiesta del paziente, abbiamo trattato anche le ginocchia. In seguito valuteremo se e quando intervenire sulle coxo-femorali.

► **Dolore**

La Scala di valutazione del dolore ha riportato la riduzione da **3,06** (valore medio iniziale comprensivo di tutti i casi analizzati) al valore finale di **1,34**.

– La variazione del dolore nei singoli distretti è illustrata in **FIG. 6**.

► **Gruppo Spalla e Arto Superiore**  
**(FIG. 7)**

D.A.S.H. è un Questionario di valutazione che considera diverse situazioni della quotidianità con cui il paziente deve confrontarsi (invalidità a carico dei movimenti della spalla, della mano e del gomito).

Il punteggio peggiore è 100 e descrive una situazione estremamente invalidante; il quadro di normalità conferisce un punteggio pari a 0.

Nella casistica affrontata in questo lavoro relativamente alla **Spalla**, si è passati da un valore medio iniziale di **78,7** ad un valore finale di **17,3**.

Per quanto riguarda il Gruppo **Arto Superiore**, dal valore medio iniziale di **66,8** si è raggiunto il punteggio di **18,2**.

– In questo caso, l'utilizzo della D.A.S.H. si è rivelato una scelta discutibile in quanto questa riunificava tutti i risultati relativi a distretti tra loro diversi.

È nostra intenzione, in futuro, utilizzare una Scala dedicata come la *Oxford Shoulder Score* per la valutazione della funzionalità della spalla.

► **Gruppo Ginocchio**

*Oxford Knee Score* (D.S.K.) è una Scala valutativa, che comprende diverse situazioni di vita quotidiana di facile riscontro.

Il paziente viene invitato a riferire le proprie risposte relative ai 4 mesi precedenti la compilazione; per ovvi motivi temporali, la compilazione post-trattamento è stata riferita al momento stesso della compilazione.

Il punteggio 0 corrisponde alla situazione più compromessa, mentre la condizione di funzionalità integra corrisponde ad un punteggio pari a 48.

Nei 53 pazienti inclusi (**FIG. 8**), il punteggio di partenza era mediamente di **13,6**, mentre a fine trattamento si raggiungeva il punteggio di **35,8**.

A questi pazienti è stato proposto, a fine trattamento, di proseguire con un trattamento di mantenimento, per poter consolidare i risultati raggiunti: tutti i pazienti hanno accettato di proseguire il trattamento, dichiarandosi soddisfatti e fiduciosi. I miglioramenti conseguiti si sono mantenuti nei mesi. In alcuni casi la situazione è ulteriormente migliorata, ma per poter quantificare questi dati sarà necessario valutare la situazione clinica individualmente.

► **Gruppo Anca**

*Oxford Hip Score* (O.H.S.) è una Scala di valutazione della funzionalità dell'articolazione coxo-femorale.

Il paziente deve rispondere circa le sue prestazioni motorie nella quotidianità. Anche in questo caso i pazienti sono stati invitati a rispondere al Questionario di fine trattamento, riportando le



proprie risposte al momento valutativo. Una completa integrità articolare corrisponde a 48 punti; il quadro clinico di massima compromissione ha valore 0.

È necessario ricordare che i pazienti appartenenti questo Gruppo presentavano evidenze radiografiche di I-II stadio, fasi queste della malattia in cui emergono il dolore e la compromissione funzionale. In questo Gruppo si è passati da un punteggio iniziale medio di **10,2** (indicativo di una compromissione piuttosto rilevante nel contesto generale) ad un punteggio finale di **37,2** (FIG. 9).

► **Gruppo Achilleo**

Questo Gruppo di pazienti, affetti da patologia infiammatoria a carico del tendine d’Achille, ha risposto al Questionario *Victorian Institute of Sport Assessment* (V.I.S.A.-A) riferito solo al tendine d’Achille, che prevede un punteggio variabile da 0 a 68 punti, dove quest’ultimo valore è riferito alla condizione di completa e perfetta funzionalità. In questo caso, come si evince dai dati esposti in FIG. 10, si è passati da un valore iniziale di **21,0**, ad un valore finale di **54,0** punti.

I pazienti appartenenti a questo Gruppo erano stati sottoposti ad esame ecografico, con riscontro di versamento tra le falde tendinee.

– Poiché l’ecografia non è un’indagine invasiva, alla fine del trattamento i pazienti sono stati sottoposti a controllo ecografico, consentendo – così – di evidenziare il riassorbimento dei segnali di flogosi (FIG.11).

**CONCLUSIONI**

Tutti i pazienti della casistica qui riportata si sono dichiarati soddisfatti del risultato conseguito.

– Non si è verificato alcun *drop out*, nonostante i tempi per il completamento della terapia fossero di 5-6 settimane.

Facendo riferimento a tutti i Questionari

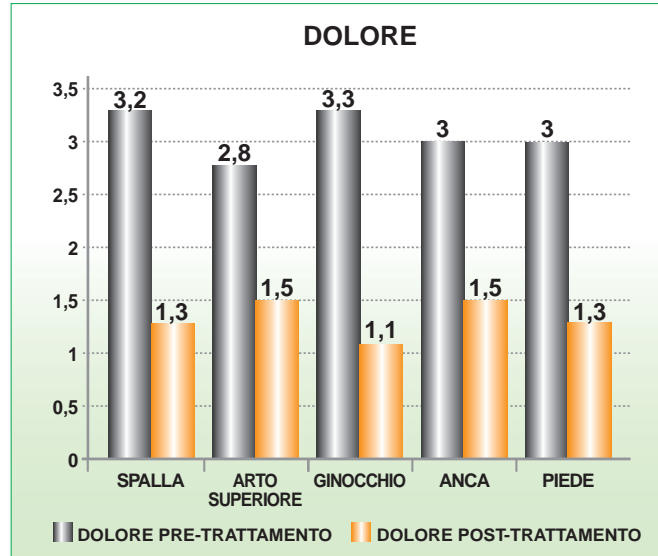


FIG. 6

**Variatione del sintomo Dolore pre e post- trattamento nei diversi Gruppi trattati con Collagen MDs.**

FIG. 7  
**Risultati dell’analisi dei dati raccolti mediante D.A.S.H. relativi alle patologie di spalla e arto superiore (gomito, polso, mano).**

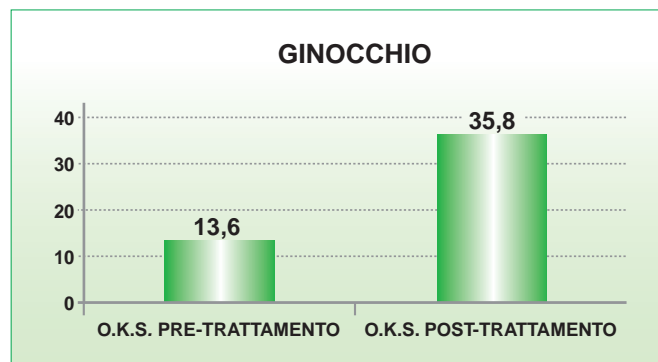
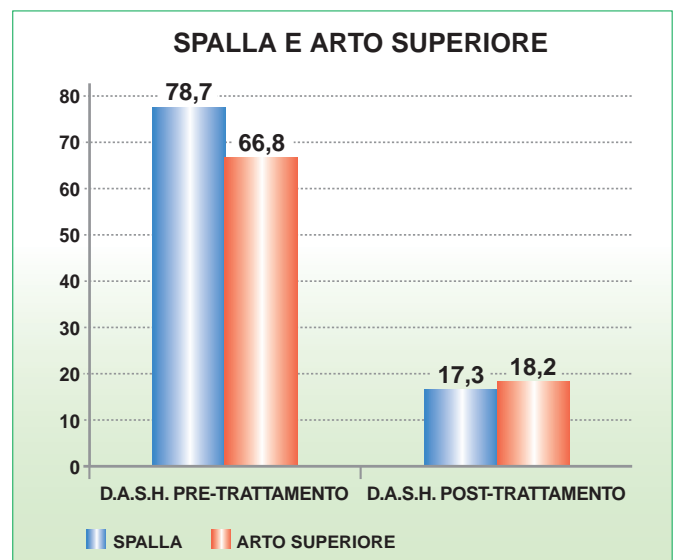


FIG. 8

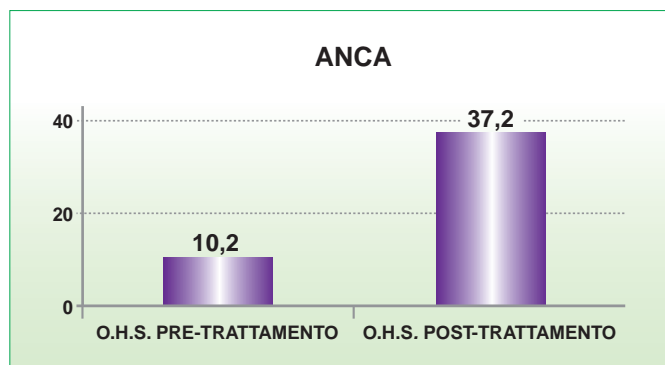
**Risultati dell’analisi dei dati raccolti mediante O.K.S. relativi alle patologie di ginocchio.**

di valutazione nel loro complesso, si è registrato un miglioramento soggettivo apprezzabile, statisticamente significativo.

A ciò si deve aggiungere il miglioramento obiettivo, evidenziato strumentalmente (ecografia di controllo) per

quanto riguarda la patologia a carico del tendine d’Achille, e clinicamente, mediante valutazione dell’articolarietà. La quasi totalità dei pazienti dei Gruppi Spalla, Anca e Ginocchio, dopo le prime 3-4 somministrazioni, si sono espressi con stupore riguardo alla propria sensa-





**FIG. 9**  
Risultati dell'analisi dei dati raccolti mediante O.H.S. relativi alle patologie di anca.

lagene somministrato *in loco* (Collagen MDs), comprendono facilmente che la loro attenzione nei confronti della sintomatologia è fondamentale per il buon esito del trattamento, affinché i risultati siano duraturi.

– Un ulteriore aspetto positivo del trattamento con i *Collagen MDs* è l'efficacia piuttosto rapida che si ottiene sul dolore, anche e soprattutto in quei pazienti in terapia con anticoagulanti dicumarolici che non possono assumere FANS o Steroidi.

È stata rilevata – inoltre – una risposta positiva e piuttosto rapida anche nei casi che presentavano un corredo farmacologico importante, per patologie concomitanti.

Appare ovvio che in questa tipologia di pazienti è più che mai essenziale effettuare anche un drenaggio omotossicologico profondo (**Galium-Heel®**) per mirare ad un successo terapeutico.

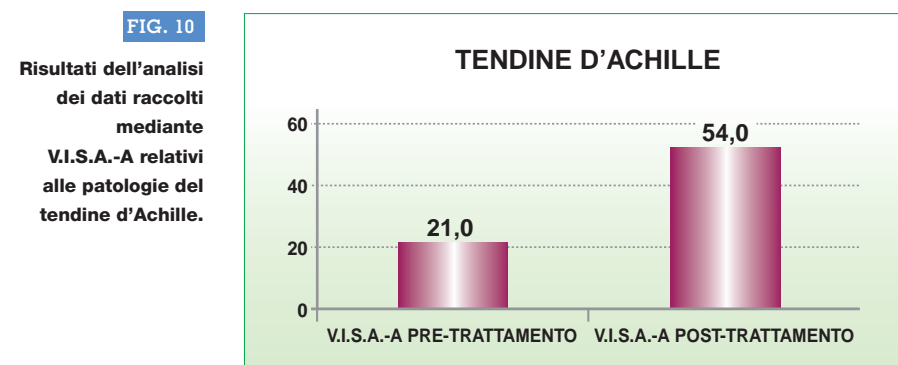
È importante sottolineare che, nella maggioranza dei casi oggetto di questo studio (...questa è la realtà della maggior parte dei pazienti che giungono all'osservazione del Fisiatra), il paziente era giunto alla nostra osservazione dopo almeno due mesi di tentativi di terapia farmacologica convenzionale (FANS, Steroidi, Paracetamolo) che non aveva prodotto alcun risultato stabile.

Pertanto il loro organismo era intossicato.

Le tossine da farmaci convenzionali anti-infiammatori si accumulano soprattutto nelle strutture dell'Apparato locomotore.

Infine, si sottolinea la totale assenza di effetti collaterali o di reazioni avverse.

– Pur in soggetti in trattamento farmacologico cronico importante (Steroidi, Ipo-glicemizzanti orali, Insulina, Anticoagulanti), la risposta positiva alla terapia è stata realizzata senza alcuna interferenza con le terapie croniche in atto. ■



**FIG. 10**  
Risultati dell'analisi dei dati raccolti mediante V.I.S.A.-A relativi alle patologie del tendine d'Achille.

zione di maggiore libertà articolare. Nel Gruppo Anca si sono raccolti i pazienti che maggiormente e più rapidamente hanno espresso la propria soddisfazione per il trattamento ricevuto.

Percentualmente il risultato migliore è stato conseguito nel Gruppo Achille: ciò è facilmente comprensibile dal momento che questo Gruppo era costituito da pazienti con l'età media più bassa ed in cui la patologia riconosceva un'etiologia da sovraccarico e non degenerativa.

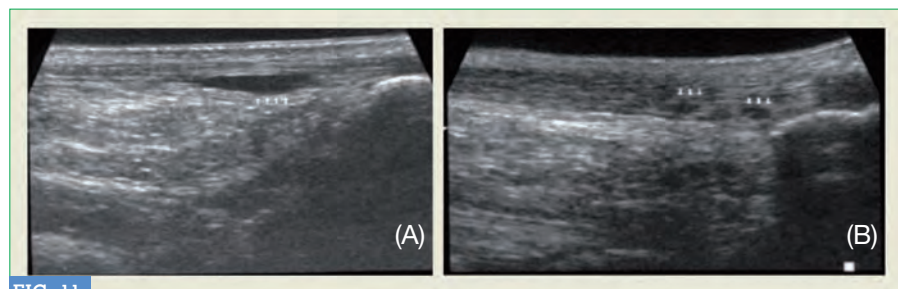
Ai componenti di questo Gruppo, così come ai componenti del Gruppo Spalla, non è stato proposto alcun percorso terapeutico di mantenimento.

Solo in due casi, entrambi appartenenti al Gruppo Spalla, si è reso necessario effettuare un'unica somministrazione aggiuntiva.

I pazienti dei Gruppi Anca, Ginocchio ed Arto Superiore (solo ed esclusivamente per i casi di rizoartrosi) sono tutt'ora in trattamento.

Per i primi 6 mesi viene effettuata una somministrazione mensile. Successivamente, se il quadro rimane in remissione stabilmente, le somministrazioni sono bimestrali e, successivamente, trimestrali.

I pazienti, dopo essere stati accuratamente informati sul ruolo svolto dal col-



**FIG. 11**  
(A) Tendine d'Achille in presenza di versamento nel peritendonio; (B) Il versamento non è più apprezzabile. Persiste un quadro di tendinosi cronica con alcune micro calcificazioni.



## Ringraziamenti

– Un particolare ringraziamento al **Prof. Giovanni Borsalino**, che, con la sua saggezza ed il suo spirito rasseranante, ha fornito preziosi consigli durante l'elaborazione dei dati esposti e la stesura del presente lavoro.

– Un ringraziamento al **Prof. Leonello Milani** e a **Guna Editore** per aver concesso la riproduzione delle immagini di Figg. 1, 2 e 3 (riferimento bibliografico 8).

## Bibliografia essenziale

- Borsalino G. – L'omotossicologia in ortopedia. Scuola di Omeopatia, Omotossicologia e Discipline Integrate - AIOT.
- Colombo B., Sinigaglia L. – Reumatologia. Ed. Cortina. Milano; **1989**.
- Lucherini T., Cecchi E., Schiavetti L. – Reumatismo cronico osteofitico. *in* Trattato di Reumatologia. Milano; **1954**.
- Mannoni A. et Al. – Epidemiological profile of symptomatic osteoarthritis in older adults: a population based study Dicomano, Italy. *Ann. Rheum. Dis.* 62:576-578; **2003**.
- Mariconti P., Milani L. – Terapia infiltrativa *low dose* nella tendinopatia degenerativa di caviglia in danzatori professionisti. *La Med. Biol.*, **2012/3**, 15-24.
- Mele G., Ottaviani M., Di Domenica F. – Il trattamento riabilitativo nell'acromioplastica secondo Neer in pazienti con lesione della cuffia dei rotatori. *Giorn. Ital. Med. Riab.* 1(IX):40-58; **1995**.
- Melegati G., Ottaviani M., Caserta A. – Il trattamento conservativo della sindrome da conflitto sub-acromiale: tecnica e risultati a breve termine. *Atti del XIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Artroscopia.* 119-121; **1997**.
- Milani L. – Un nuovo e raffinato trattamento iniettivo delle patologie algiche a carico dell'Apparato locomotore. Le proprietà *bio-scaffold* del collagene e suo utilizzo clinico. *La Med. Biol.*, **2010/3**; 3-15.
- Milani L. – I *Collagen Medical Devices* nel trattamento locale delle artro-reumopatie algiche. - Rassegna degli Studi Clinici e *Clinical Assessment* 2010-2012. **2013/2**, 1-18.
- Ottaviani M., Mele G., Di Domenica F. – La sindrome da *impingement*: trattamento riabilitativo. *Reum.* 47(3) suppl. N°2:248; **1995**.
- Ottaviani M., Mele G. – La rottura della cuffia dei rotatori: studio epidemiologico, clinico e diagnostico. *La Riabilitazione.* 31 (7): 17-24; **1998**.
- Posabella G. – Terapia della condropatia femoro-rotulea con MD Knee + Zeel® T veicolati con propulsione di O<sub>2</sub> vs nimesulide + condroitinsolfato. *La Med. Biol.*, **2011/3**, 3-11.
- Provenzano P.P., Vanderby Jr. R. – Collagen fibril morphology and organization: implications for force transmission in ligament and tendon. *Matrix Biology.* 25: 71-84; **2006**.
- Ruiu D.E. – Medical Device iniettabili a base di collagene. Stato dell'arte e *overview* degli studi clinici. *Advanced Therapies.* 1-30:3; **2012**.

N.d.R.

Le voci bibliografiche **5, 8, 9 e 12** sono consultabili su [www.medibio.it](http://www.medibio.it) → **La Medicina Biologica**

### Riferimento bibliografico

OTTAVIANI M. – Trattamento delle patologie articolari con *Collagen Medical Devices*.  
– Studio clinico su 257 pazienti.  
*La Med. Biol.*, **2014/3**; 11-21.

### autore

#### Dr.ssa Morena Ottaviani

– Specialista in Medicina Fisica e Riabilitazione  
– Esperto in Regolazione Biologica e Medicine Complementari  
– Diploma in Omeopatia, Omotossicologia e Discipline Integrate

C.M.R. - Centro Medico Riabilitativo  
Via Francolano, 121

I – 16030 Casarza Ligure (GE)



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<sup>1</sup>, Umberto Massafra<sup>2</sup>, Emanuele Bizzi<sup>2\*</sup> and Alberto Migliore<sup>2</sup>

## Abstract

**Background:** To evaluate the clinical outcomes of a group of patients affected by knee osteoarthritis (OA) treated with MD-Knee (Guna S.p.a., Milan, Italy) versus a group of patients treated with sodium hyaluronate.

**Method:** This non-inferiority prospective randomized controlled trial involved 60 patients affected by knee OA, grade 2–3 of Kellgren-Lawrence scale. The MD-Knee Group, Group A ( $n = 29$ ) was administered five intra-articular injections at 1 week interval; the sodium hyaluronate Group, Group B ( $n = 31$ ), was administered five doses of intra-articular injection of sodium hyaluronate at 1 week interval. All patients were prospectively evaluated before and at 3 and 6 months after the treatment by the Lequesne Knee Index (LKI) as primary endpoint and the Visual Analogue Scale (VAS), Pain Killer consumption and SF-36 questionnaires as secondary endpoints.

**Results:** At the 3- and 6 month follow-up, LKI and VAS improved significantly in both groups compared to baseline and no statistically significant differences were observed between Group A and Group B. There was no statistically significant difference in the SF36 questionnaire score and pain killer consumption between two groups at any time point.

**Conclusions:** This study shows that both preparations exert similar clinical effects as assessed through multiple outcome measures. MD-Knee is effective on knee OA symptoms over 6 months after a 5-weekly injection course, and it is equally effective as the reference sodium hyaluronate.

**Trial registration:** Trial registration number: ISRCTN93862496. Registration date: January 18th, 2016

**Keywords:** Osteoarthritis, Knee, Intra-articular, Hyaluronic acid, MD-Knee

## Background

Osteoarthritis (OA) is a chronic degenerative joint disease characterized by progressive damage of articular cartilage and underlying bone. It is a common rheumatic disease that affects both sexes and the majority of the elderly people; nevertheless, also the young are frequently affected by OA, thus becoming an important cause of lost workdays. Estimated prevalence in general adult population is of 11 and 24 % for hip and knee OA respectively [1]. Pain is accentuated by movements and

decreases with rest but, with progression of disease, it may be present at rest and accompanied by short morning stiffness; moreover, joint damage causes a progressive functional limitation [2]. In order to reduce pain and to achieve an overall better clinical condition it is suggested to use a therapeutic strategy including physical therapy and rehabilitation, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), analgesics, chondroprotecting agents and intra-articular treatment with infiltrative substances such as hyaluronates and steroids. When the disease is at an advanced stage, orthopedic surgical solution can offer great benefits [3]. Over the past 10 years some double-blind controlled clinical trials have shown that administration by injection of hyaluronic acid (HA) for 3–5 weeks is superior in

\* Correspondence: [bizzi.emanuele@gmail.com](mailto:bizzi.emanuele@gmail.com)

<sup>2</sup>Operative Unit of Rheumatology “S.Pietro–Fatebenefratelli” Hospital, Via Cassia 600, 00189, Rome, Italy

Full list of author information is available at the end of the article





terms of efficacy, compared to saline, arthrocentesis, and treatments with NSAIDs [4–6]. In addition, HA has presented an excellent tolerability profile with a low incidence of complications at local level and a complete absence of systemic effects that are typically associated with anti-inflammatory drugs, steroid or surgery [7, 8]. Among HAs used, sodium hyaluronate SUPARTZ® (Seikagaku, Tokyo, Japan) is one of the most used and studied by clinical trials [9–15]. Other products for intra-articular use have been recently introduced for the treatment of OA; at present time there is no definitively effective treatment for this condition, but the very high cost of these therapies, however, fosters to test new treatments that could provide the same benefits at a lower cost. Among these, a medical device MD-Knee, produced by Guna S.p.a., Milan-Italy containing collagen of porcine origin has been investigated. Collagen content in MD-Knee has a molecular weight equal to 300,000 dalton, produced through a process of tangential filtration. It is a pure product, contaminant-free, with standardized chemical and physical characteristics. Collagen is the most abundant protein in the bodies of mammals, accounting for approximately 5–6 % of the body weight of an adult man. About 30 % of total protein mass of higher animals is collagen, found in bones, tendons, joint capsules, muscles, ligaments, teeth, skin and in general in extra-cellular matrix. Porcine tissues have a very high average collagen content, around 50 %. In collagen amino acid content is for Glycine 22.8, Proline 13.8 and Hydroxy-Proline 13 %. The average content of other amino acids is only 3 % (max Glutamic Acid 9.5 %; min Tyrosine 0.4 %). The purpose of an *in-situ* introduction of this device is structural; in fact, mechanical support provided by collagen is an effective natural scaffold support (bio-scaffold). Its degradation in the constituent aminoacids seems to constitute a nutritional support for tissues of the other joint structures [16–19].

The aim of this study is to evaluate the use of collagen MD-Knee versus sodium hyaluronate (SUPARTZ®) in patient with knee OA. The outcome has been clinically assessed through the OMERACT criteria (Outcome Measures in Rheumatology) [20].

## Methods

### Study design and patients

JOINT study is a prospective, double blind, multicentric, randomized clinical trial with active control. The trial was conducted in accordance with the Good Clinical Practice (GCP) and the Declaration of Helsinki; the protocol was approved by the local Ethical Committee (San Pietro Fatebenefratelli Hospital Bioethic Committee). Enrollment started in March 2013 and ended in September 2013. Patients were enrolled and followed in both participating Centers (San Pietro Fatebenefratelli Hospital, Rome, Italy, and Regina Apostolorum Hospital, Albano Laziale, Italy). Only patients affected by symptomatic knee OA were

considered eligible for participating in the study. All patients signed an informed consent before entering the study. The randomization list was generated through a high-efficiency system ([www.random.org](http://www.random.org)). The list was created by generating eight blocks of eight subjects (1: 1) for a total of 64 enrolled patients. The use of the blocks has allowed to obtain balanced groups during the study. Two groups of subjects were identified; the first group (Group A) consisting of 32 patients has received the investigational product, MD-Knee (Guna S.p.a., Milan, Italy), The second group (Group B), consisting in 32 patients, was treated with SUPARTZ® (Seikagaku, Tokyo, Japan). MD-Knee (injectable ampoules of 2.0 ml) was administered at a dose of two vials for a total of 4 ml via intra-articular injection, once a week for a period of five consecutive weeks; one vial of 2.5 ml sodium hyaluronate (SUPARTZ®) was identically administered.

A total of three visits was performed. During the first one at time T0 (enrollment), the selected patients, after signing the informed consent, were assigned to the experimental group (Group A) or to the reference group (Group B) according to a randomization list. In the same visit the product under investigation was administered. All patients then underwent 1 weekly dosing of MD-Knee or SUPARTZ® for five consecutive weeks; patients were visited 3 months after enrollment (T3 follow-up) and 6 months after the start of the trial (T6 follow-up). The physician performing the intra-articular injection was aware of the product administered, while both physicians evaluating the algo-functional indices, as well as the patients, were unaware of the product administered.

### Inclusion criteria

In this trial were included male and female subjects who met the following criteria:

- ambulatory adult patients affected by knee OA
- diagnosis according to the ARA (American Rheumatism Association) criteria
- age > 40 years
- disease activity assessed by the Lequesne Knee Index  $\geq 7.0$  at T0
- disease activity assessed according to the VAS at T0  $\geq 4$  cm and persistence of pain in the knee for at least the last 3 months.
- radiological degree II-III according to the Kellgren-Lawrence scale
- patients able to comply with study procedures.

### Exclusion criteria

Patients who met the following criteria were excluded:

- presence of comorbidities (rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, connective tissue disease,



polymyalgia rheumatica, gout, Paget's disease, septic arthritis, fractures, osteonecrosis, and fibromyalgia)

- patients with skin or subcutaneous tissue infection in the area of the joint to be treated
- patients who had used oral, parenteral or intra-articular corticosteroids in the 3 months prior to the T0 visit
- patients taking topical analgesics that may interfere with the evaluation of the study
- patients on anticoagulant therapy or suffering from thrombocytopenia and/or coagulopathy
- patients with allergy to products of porcine origins.

### Primary endpoint

At T0 and during the clinical follow-up (FU) at 3 months and 6 months, it was performed the assessment of the physical function according to standardized parameters LKI (Lequesne Knee Index). This clinical trial was set up as a non-inferiority study of MD-Knee compared to sodium hyaluronate (SUPARTZ®) in reducing the LKI score at T3FU in patient with knee OA. At baseline, the average value of the LKI in both groups was assumed to be  $7.0 \pm 1.1$ . After 3 months, in Group B (SUPARTZ®), it was expected a reduction of the average value of the LKI to  $4.2 \pm 1.1$  (e.g., a 40 % reduction from baseline). From this value of the LKI score, we accepted as non-inferior a possible value of LKI increased by less than 24 % for the Group A (MD-Knee), and thus the non-inferiority margin (NIM) was set equal to  $4.2 \times 1.24 = 5.21$ , with a standard deviation expected to remain equal to 1.1. Calling D the difference in LKI after 3 months between A and B (equal to  $5:21$  to  $4:20 = 1.01$ ) product, then null hypothesis is  $H_0: D \geq 1.01$ , while alternative hypothesis is  $H_1: D < 1.01$ . With these assumptions, the two groups of 29–31 subjects reached a power of 93.8 % in recognizing the non-inferiority using a one-tailed Student *t* test with significance level of  $\alpha = 0.025$ . In the case of non-applicability of the Student's test, it was estimated that the power of the non-parametric analogous test (one-tailed Mann–Whitney *U* test, with a significance level of 0.025) would have been 92.2 %.

### Secondary endpoints

In order to demonstrate the non-inferiority of MD-Knee in reducing pain, the Visual Analogue Scale (VAS) (0–10 cm), the LKI score at T6FU, and the Pain Killer consumption assessment during the course of the study, were also performed.

Questionnaire SF-36 concerning the state of physical and mental health of the subjects, was administered and evaluated for all the patients at T0, T3FU, T6FU. Data were compared with those obtained by the reference group (Group B) and had to comply with the specified threshold for non-inferiority.

Finally, during the investigation period, all events related with intra-articular injection of the investigational product were analyzed.

### Rescue medication

During the study, the only analgesic allowed was Acetaminophen 1000 mg (Pain Killer). Analgesic assumption was reported in a clinical diary.

### Reporting adverse events

All information relating to possible adverse events (AEs), serious adverse events (SAEs) were reported.

### Statistical methods

All variables collected were submitted to the appropriate descriptive analysis, based on their distribution within the sample recruited, assessed by visual inspection of distribution histograms and with the Shapiro-Wilk test for continuous variables, and frequency tables for the categorical variables. The primary endpoint of the possible non-inferiority efficacy in reducing the LKI score (measured at 3 months) in Group A, compared to Group B, was evaluated with Student's *t* test for independent data, in a one-tailed test, with the significance level of 0.025. The variations of scores between groups obtained from the LKI and the SF36 questionnaire at T0 versus T3FU and versus T6FU were analyzed with repeated measures ANOVA and Bonferroni-adjusted post-hoc test for pairwise comparisons. The changes in the LKI score intra-groups, at T0, versus T3FU and versus T6FU, were analyzed by repeated measures ANOVA plus Bonferroni post-hoc tests.

The change in VAS inter-groups at T0 versus T3FU and versus T6FU, were also analyzed by repeated measures ANOVA, with Bonferroni post-hoc tests. Pain Killer consumption was evaluated with the Mann–Whitney *U* test, after having standardized the values collected. The adverse events in each group were tabulated, and their frequency of occurrence was compared with Fisher's exact test.

Results of test were considered statistically significant if  $p < 0.05$ , unless for the primary endpoint, for which a one-tailed test with  $p < 0.025$  was considered the level of statistical significance. All analyses were carried out with the statistical package Stata/SE 13.1 (The StataCorp LP, 4905 Lakeway Drive, College Station, Texas 77845 USA).

### Results

Sixty-seven patients were assessed for eligibility. Three patients were excluded for not meeting the inclusion criteria, as affected by systemic inflammatory arthritis (2 rheumatoid arthritis, 1 psoriatic arthritis). As reported previously 32 patients in Group A (MD-Knee) and 32 patients in Group B (SUPARTZ®) were enrolled. The



patients' demographic characteristics at T0 are shown in Table 1, evidencing no difference between groups. Women included in Group A were 86.2 and 64.5 % in Group B; mean age was similar in both groups (approximately 69 years). Body Mass Index (BMI) was also similar in both groups, with patients moderately overweight (average BMI approximately 27 kg/m<sup>2</sup>). Kellgren and Lawrence radiological grades II and III were similarly distributed. Function evaluation showed LKI score approximately 12.5. Knee OA symptoms were moderate to severe (average VAS 7.5 cm circa). There was no difference between Group A and Group B in SF36 questionnaire score at T0 (Table 1) and NSAIDs consumption in the previous 3 months (Mann–Whitney *U* test: *p* = 0.8439) (data not shown). Three patients in the MD-Knee arm and one patient in the SUPARTZ arm dropped out before study conclusion. In the MD-Knee one patient experienced joint pain after the second intra-articular injection of MD-knee and decided to withdraw from the study, with knee pain regressing in 1 day without the need of any medicaments and no signs of joint effusion/inflammation, one patient experienced a direct blunt trauma in the knee after the second MD-knee injection and was then excluded from study prosecution and one patient was lost to followup. In the SUPARTZ group, one patient experienced an accidental fall with multiple contusions, involving studied knee, after the third injection of SUPARTZ and was then excluded from the study (Fig. 1).

**Primary endpoint**

**Non-inferiority of LKI score at T3FU**

LKI score was the same in the two groups at T0 (Student's *t* test: *p* = 0.8871) and at T3FU (Student's *t* test: *p* = 0.3302). Observed difference intra-groups (T3FU mean LKI - T0 mean LKI) was larger in absolute value in Group A (MD-Knee) than in Group B (SUPARTZ<sup>®</sup>), but this difference was not significant (Welch's test: *p* =

0.3683). The mean difference between Group A and Group B was equal to  $-3.7778 - (-2.9483) = -0.8295$ , and the confidence interval (CI) 95 % of this difference ranged from  $-2.6737$  to  $+1.0147$ , while the standard error was 0.9110. Since the variances at T3FU did not differ between groups (F-test: *p* = 0.7540), the variance and the standard error pooled were used, keeping the non-inferiority limit by 24 % compared to the value measured in Group B, as established by the protocol. The precise difference between the average score was then  $-1.2005$ , while the interval difference, taking into account the degrees of freedom of the system (dof = 54), was included with the 99 % confidence between  $-4.47004$  and  $+2.06904$ , and since the non-inferiority limit calculated for the differences between averages was  $+2.3503$ , we could conclude that the treatment with MD-Knee was not inferior of the treatment with SUPARTZ<sup>®</sup>, with a confidence level higher than 99 %. Table 2 – Fig. 2

**Secondary endpoints**

- **LKI variation inter- groups at T0 versus T6FU**  
Repeated measures ANOVA of LKI showed a significant reduction intra-patient (F-test: *p* < 0.01), even assuming the non-sphericity of the data. It was observed no change due to membership in the treatment group (F-test: *p* = 0.621). Table 2 - Fig. 2
- **Pain VAS**  
Repeated measures ANOVA of VAS showed a intra-patient highly significant variation, while inter-groups variation (*p* = 0.275) and interaction (group x factor) (*p* = 0.447) are not significant. Therefore VAS variation does not seem to depend on the administered treatment. Table 2 – Fig. 3
- **SF36 questionnaire**  
Repeated measures ANOVA of SF36 questionnaire total score showed a significant change intra-patient (F-test: *p* = 0.005, without assuming the sphericity of the data), while no changes were observed due to treatment (F-test: *p* = 0.462) at T3FU and T6FU. Table 2 - Fig. 4
- **Pain Killer consumption (Rescue Medication)**  
Including dropouts, Acetaminophen was used by 13 of 29 patients (44,8 %) in Group A (MD-Knee) and by 12 of 31 patients (38,7 %) in Group B (SUPARTZ<sup>®</sup>). Acetaminophen consumption during the trial did not change in the two Groups, considering both “only users” and “all patients” (Mann–Whitney test U: *p* = 0.2198 e *p* = 0.9348, respectively). Fig. 5a, b.

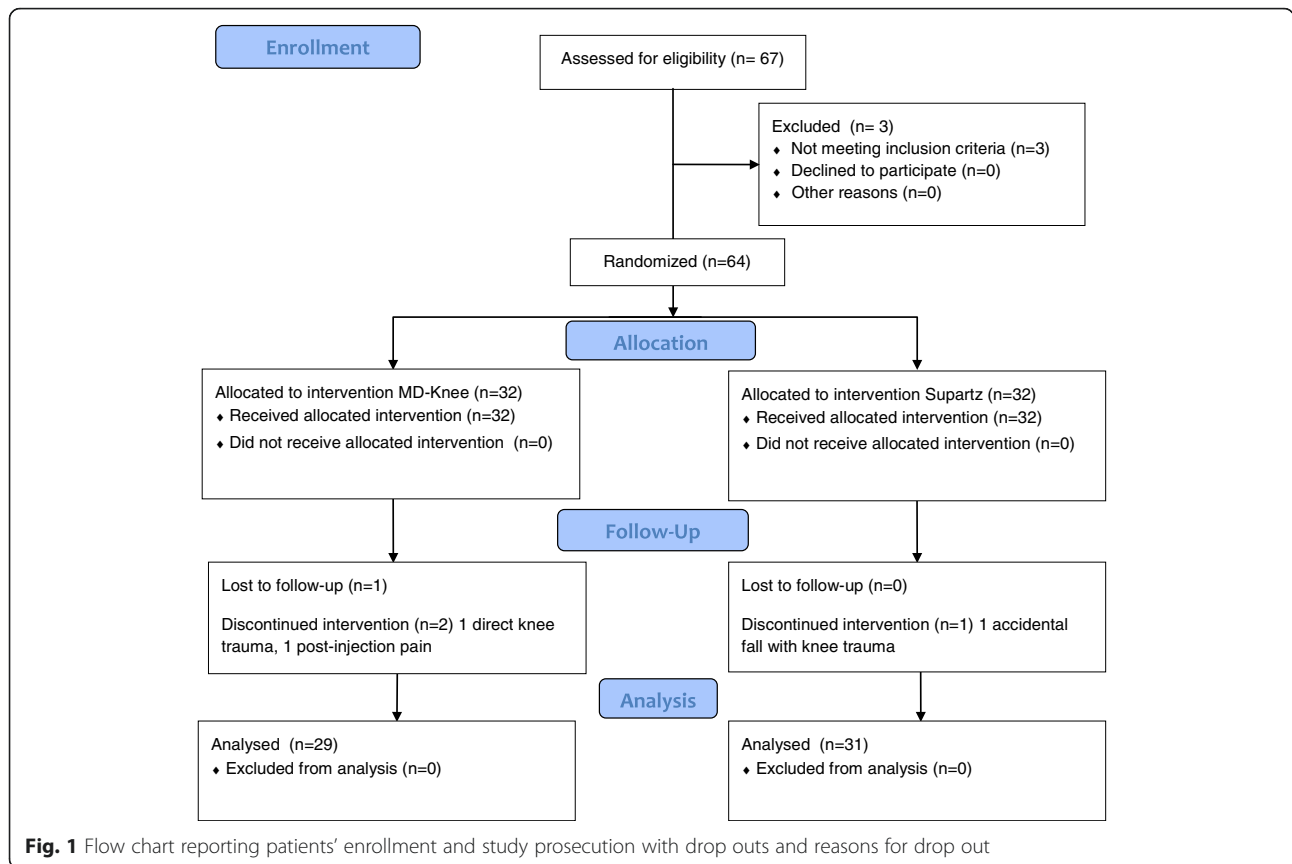
**Table 1** Patients' demographic characteristics at T0

	Group A (MD-Knee) = 32	Group B (SUPARTZ <sup>®</sup> ) = 32
Age (years ± SD)	69.41 ± 8.42	69.97 ± 9.5
Women, n (%)	25 (86.2 %)	20 (64.5 %)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.20 ± 3.78	27.3 ± 3.56
Kellgren and Lawrence, n (%) Grade II (%)	15 (51 %)	17 (55 %)
Kellgren and Lawrence, n (%) Grade III (%)	14 (49 %)	14 (45 %)
LKI ± SD	12.48 ± 2.63	12.6 ± 3.48
SF36 ± SD	91.41 ± 20.01	93.07 ± 17.3
Pain VAS (cm) ± SD	7.67 ± 1.41	7.42 ± 1.35

Data are mean ± SD Standard Deviation unless otherwise indicated. BMI Body Mass Index, LKI Lequesne Knee Index, VAS Visual Analogue Scale

**Safety**

Adverse events (AE) observed by the investigators or reported by the patients spontaneously or following a non-



**Fig. 1** Flow chart reporting patients' enrollment and study prosecution with drop outs and reasons for drop out

leading question, were investigated. Treatment with MD-Knee and with SUPARTZ® for up to 6 months was generally well tolerated. No systemic adverse events and septic complication were observed. Only one subject discontinued for a moderate post-injection reaction in Group A (MD-Knee) but symptoms disappeared without the need of medication. No joint effusion events were observed throughout the entire followup of patients in both groups.

**Discussion**

Intra-articular (IA) therapy in the treatment of OA knee is widespread in clinical practice, although much debated by the evidences of the most recent international recommendations. The IA therapy may consist of corticosteroids, of high or low molecular weight (MW) HA, of polynucleotided, pletelet-rich-plasma (PRP) or other

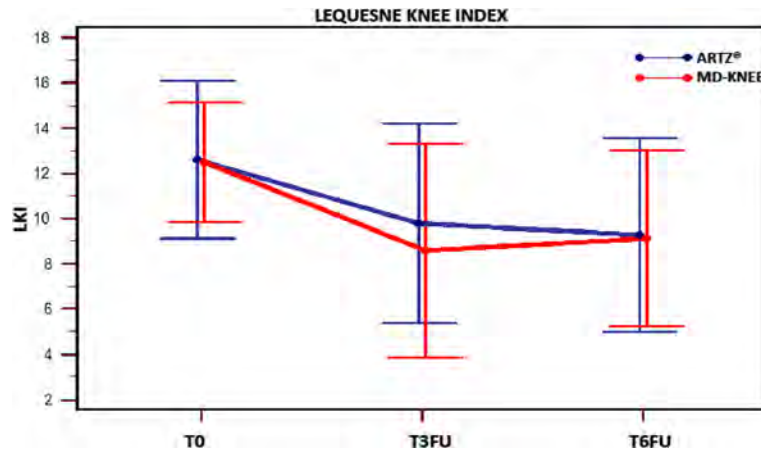
substances including collagen extracts. Recent scientific evidences suggest that injecting treatment with porcine collagen could provide interesting improving clinical performances [16–19]. However IA therapy should be considered with the complex management of OA, such as medical and non- medical interventions. The collagen administered at intra-articular level could stimulate and promote the healing process of the cartilage matrix, which is injured in the course of osteoarthritis, as demonstrated in animal models [17]. Collagen can promote repair processes of the cartilage matrix, interrupting the degenerative process and articular damage, which causes inflammation and pain.

In this double-blind, randomised, active-controlled clinical trial in patients affected by knee OA, five intra-articular injections of MD-Knee or sodium hyaluronate administered weekly are equally able to improve

**Table 2** Data are mean ± SD (Standard Deviation) at T3FU and T6FU with *p* value

	T3 FU			T6 FU		
	Group A (MD-Knee)	Group B (SUPARTZ®)	<i>P</i> -value	Group A (MD-Knee)	Group B (SUPARTZ®)	<i>P</i> -value
LKI ± SD	8.59 ± 4.71	9.79 ± 4.43	0.33	9.12 ± 3.89	9.28 ± 4.28	0.621
Pain VAS ± SD	5.26 ± 2.52	5.13 ± 2.41	NE	5.42 ± 2.69	4.43 ± 2.63	0.275
SF36 ± SD	99.15 ± 8.95	101.32 ± 6.37	NE	88.37 ± 28.83	92.07 ± 23.37	0.462

NE Not evaluated

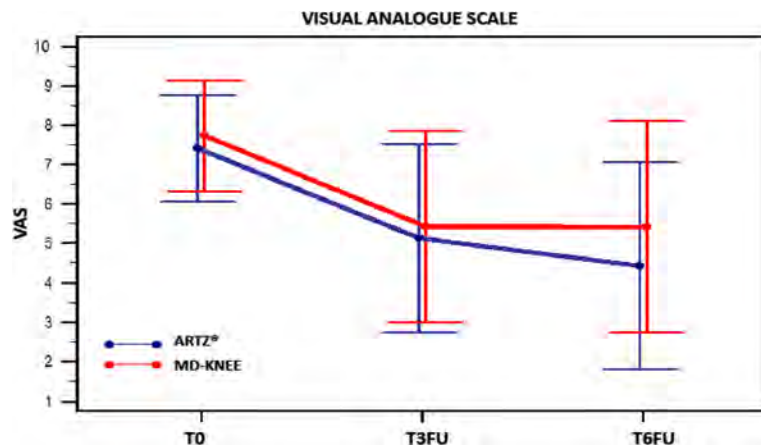


**Fig. 2** Variation of LKI (Lequesne Knee Index) score intra-subject and inter-groups at time T0; T3FU; T6FU

function and reduce pain after 3 months till at least 6 months by the end of treatment. As shown VAS and LKI improved at T3FU and T6FU. SF36 questionnaire, and pain killer consumption did not change in both groups confirming non-inferiority hypothesis. We have to acknowledge limitations of this study. In this non inferiority prospective randomized controlled double blind study, for bio-ethical reasons, we have no placebo arm, therefore the confrontation was made between two active arms only. Also, followup time was limited to 6 months only, while longer followups are recommended for chronic pathologies such as OA.

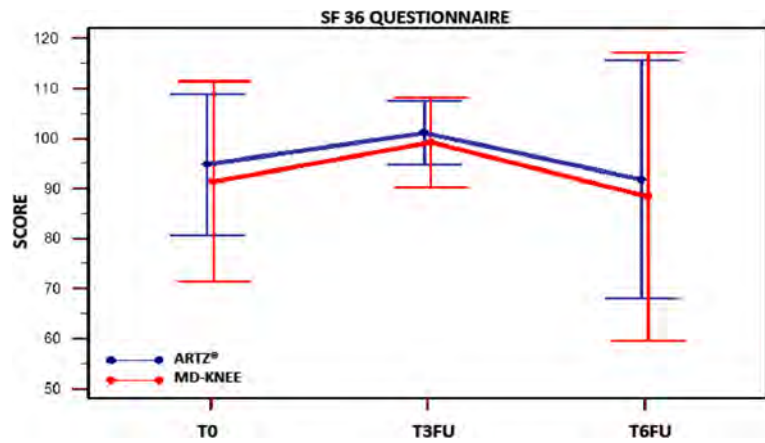
Future trials should investigate the proportion of OARSI/OMERACT criteria responders which might be useful for an indirect comparison with other local or systemic treatments; also the effect on the progression of tissue damage could be looked into. The lack of a placebo control group is to be expected when IA injections of hyaluronic acid products are routinely used in clinical

practice. A further issue concerns the nature of placebo for IA injections, ie. use of saline solution or sham injection. For these ethical and methodological reasons, it has been considered correct to compare MD-Knee with a marketed product, such as SUPARTZ®, that has been widely used in clinical practice and proved effective in previous studies. Moreover the lack of comparison with patients treated with other kind of HA (as high MW or cross-linked HA) doesn't allow us to draw final conclusion about the range of efficacy of MD-Knee Guna Medical Device, since the clinical equivalence of all HA products is not clear. Nevertheless a favourable feature of this trial is assessing OA knee symptoms effectiveness through several different measures, providing a wide clinical evaluation. Beside all Lequesne's items showing a similar advantage for both groups. Further studies are warranted in order to verify whether the symptomatic effect of MD-Knee is associated with a halting of knee OA progression.

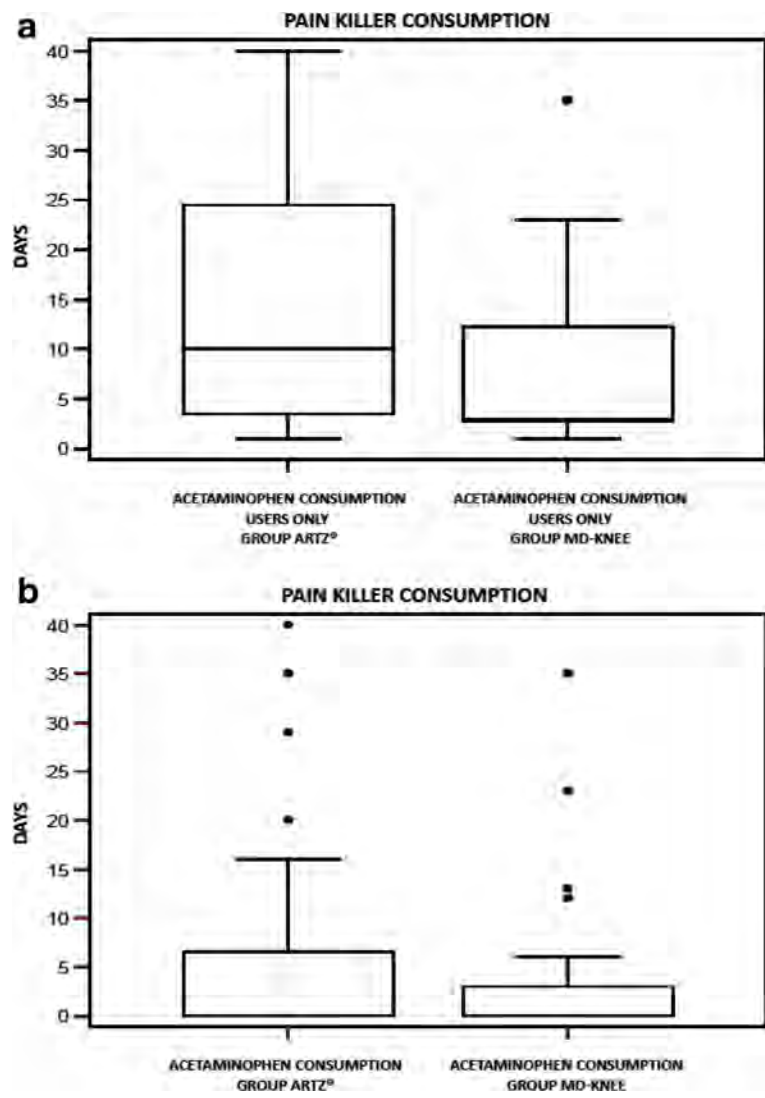


**Fig. 3** Visual Analogue Scale (VAS) at time T0; T3FU; T6FU for Group ARTZ® and in Group MD-Knee





**Fig. 4** SF36 questionnaire. Score at time T0; T3FU; T6FU for Group ARTZ®and Group MD-Knee



**Fig. 5 a** Pain Killer consumption (days), in users only, in both groups. **b** Pain Killer consumption (days),in all subject, in both groups



## Conclusion

This trial shows that MD-Knee preparation is effective on knee OA symptoms over 6 months after a 5-week injection course, and it is equally effective in improving clinical performance as assessed through LKI, VAS, SF36 questionnaire and Pain Killer consumption, as the reference HA formulation.

MD-Knee and SUPARTZ® were equally well tolerated both locally and at a systemic level, therefore showing a satisfactory safety profile.

The reduced cost of MD-Knee compared to low or high MW HA could allow wider use of IA therapy, resulting in a NSAIDs intake reduction, as well as social cost reduction due to working days lost and caregivers time off work.

## Competing interest

All authors state that Guna S.p.a did not participate in the interpretation of data, in the writing of the manuscript, nor in the decision to submit the manuscript for publication. The authors declare no conflict of interest with respect to the contents of this article.

## Authors' contribution

LSMM and AM contributed to the ideation of the protocol and to data management and analysis, as well as to text drafting. EB and UM contributed to the study by recording patients' data and by performing intra-articular injections respectively, and both contributed to text drafting. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

## Acknowledgments

The study was funded by Guna S.p.a., Milan, Italy. We wish to thank V. Miranda (Clinical Research Unit Guna S.p.a Milan-Italy) for his helpful scientific support. We also thank M. Nichelatti for the statistical analysis, M. Campanella (Clinical Research Unit Guna S.p.a Milan-Italy) for her technical support in data management, C. De Lorenzo for her support in the questionnaires administration and F. Melzi for her linguistic assistance.

## Author details

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, "Regina Apostolorum" Hospital, Via S. Francesco 50, Albano Laziale, Rome, Italy. <sup>2</sup>Operative Unit of Rheumatology "S.Pietro-Fatebenefratelli" Hospital, Via Cassia 600, 00189, Rome, Italy.

Received: 5 May 2015 Accepted: 14 February 2016

Published online: 22 February 2016

## References

- Pereira D, Peleteiro B, Araujo J, et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthr Cartil.* 2011;19:1270–85.
- Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet.* 2011;377:2115–26.
- Dougados M, Hochberg MC. Management of osteoarthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman M, editors. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Mosby/ Elsevier; 2011. p. 1793–9.
- Wang CT, Lin J, Chang CJ, Lin YT, Hou SM. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86-A:538–45.
- Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2:CD005321.
- Goldberg VM, Buckwalter JA. Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. *Osteoarthr Cartil.* 2005; 13(3):216–24. Review.
- Divine JG, Shaffer MD. Use of viscosupplementation for knee osteoarthritis: an update. *Curr Sports Med Rep.* 2011;10:279–84.

- Becker LC, Bergfeld WF, Belsito DV, Klaassen CD, Marks JG, Shank RC, et al. Final report of the safety assessment of hyaluronic acid, potassium hyaluronate, and sodium hyaluronate. *Int J Toxicol.* 2009;28:5–67.
- Wu JJ, Shih LY, Hsu HC, Chen TH. The double-blind test of sodium hyaluronate (ARTZ) on osteoarthritis knee. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 1997;59:99–106.
- Sun SF, Chou YJ, Hsu CW, Chen WL. Hyaluronic acid as a treatment for ankle osteoarthritis. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2009;2(2):78–82.
- Migliore A, Granata M. Intra-articular use of hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis. *Clin Interv Aging.* 2008;3(2):365–9.
- Curran MP. Hyaluronic acid (Supartz®): a review of its use in osteoarthritis of the knee. *Drugs Aging.* 2010;27(11):925–41.
- Strand V, Conaghan PG, Lohmander LS, et al. An integrated analysis of five double-blind, randomized controlled trials evaluating the safety and efficacy of a hyaluronan product for intra-articular injection in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthr Cartil.* 2006;14(9):859–66.
- Goldberg VM, Goldberg L. Intra-articular hyaluronans: the treatment of knee pain in osteoarthritis. *J Pain Res.* 2010;3:51–6.
- Sun SF, Hsu CW, Hwang CW, et al. Hyaluronate improves pain, physical function and balance in the geriatric osteoarthritic knee: a 6-month follow-up study using clinical tests. *Osteoarthr Cartil.* 2006;14(7):696–701.
- Di Cesare ML, Micheli L, Zanardelli M, Ghelardini C. Low dose native type II collagen prevents pain in a rat osteoarthritis model. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:228.
- Naraoka T, Ishibashi Y, Tsuda E, Yamamoto Y, Kusumi T, Toh S. Periodic knee injections of collagen tripeptide delay cartilage degeneration in rabbit experimental osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(1):R32.
- Xiao D, Hu J, Chen K, Man C, Zhu S. Protection of articular cartilage by intra-articular injection of NEL-like molecule 1 in temporomandibular joint osteoarthritis. *J Craniofac Surg.* 2012;23(1):e55–8.
- 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.
- Pham T, van der Heijde D, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy N, Hochberg M, et al. OMERACT-OARSI initiative: osteoarthritis research society international set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthr Cartil.* 2004;12(5):389–99.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at  
www.biomedcentral.com/submit





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



## EFFICIENZA DELLE INIEZIONI DI COLLAGENE GUNA MD IN PAZIENTI CON GONARTROSI, SOTTOPOSTI A VALUTAZIONE CLINICA ED ECOGRAFICA

### OBIETTIVO

Il presente studio è stato concepito per esaminare l'efficacia delle iniezioni dei dispositivi medici a base di collagene **GUNA MD-KNEE + GUNA MD-MATRIX** sul dolore e sulla funzionalità quotidiana nell'osteoartrosi del ginocchio sintomatica, al III-IV stadio radiologico secondo Kellgren.

L'ecografia ad alta frequenza è una tecnica di imaging approvata per la diagnosi dell'edema articolare e il monitoraggio della terapia.

### METODI

Abbiamo esaminato **25 pazienti** di età compresa fra 62 e 79 anni.

I criteri di inclusione e di esclusione sono elencati nella **TAB. 1**.

#### CRITERI DI INCLUSIONE

1. Gonartrosi al III-IV stadio radiologico secondo Kellgren
2. Edema articolare, comprovato mediante ecografia
3. VAS del dolore >25 mm
4. Indice algofunzionale di Lequesne >7

#### CRITERI DI ESCLUSIONE

1. Malattie infiammatorie articolari
2. Malattie autoimmuni
3. Gotta
4. Patologie maligne
5. Pregressi traumi o interventi chirurgici al ginocchio
6. Trattamento concomitante con condroprotettori
7. Supporto fisioterapico

TAB. 1

Tutti i pazienti sono stati valutati clinicamente mediante esame articolare, nonché mediante esame radiografico ed ecografico del ginocchio. I pazienti hanno compilato alcuni questionari prima del trattamento; a 60 e 90 giorni dall'inizio del trattamento sono state eseguite una valutazione del dolore a riposo utilizzando una scala visuo-analogica (VAS) a 10 punti, una valutazione del dolore durante il movimento del ginocchio secondo una VAS a 10 punti, una valutazione dell'indice di Lequesne per la gonartrosi (indice algofunzionale) e una valutazione dell'efficacia del trattamento secondo il giudizio del paziente e del medico.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a esame ecografico di entrambe le ginocchia utilizzando lo scanner Mindray M5 (Cina) con sonda lineare multifrequenza (7,5-10 MHz) all'inizio e a 30 giorni dalla fine del trattamento. Abbiamo applicato **a livello periarticolare** GUNA MD-Knee + GUNA MD-Matrix, 10 fiale secondo il seguente schema: 2 applicazioni a settimana per le prime 2 settimane e 1 applicazione a settimana per le 6 settimane successive in un unico ciclo di trattamento di 8 settimane.

### ANALISI STATISTICA

Per l'elaborazione statistica dei dati e la creazione di grafici è stato utilizzato il pacchetto IBM SPSS Statistics 19.

Abbiamo usato statistiche descrittive ed eseguito un'analisi con osservazioni ripetute (analisi per misure ripetute).

### RISULTATI

#### – VAS a 10 punti

Alla fine del ciclo di trattamento (60 giorni), il punteggio medio relativo al dolore a riposo è diminuito di circa tre volte e tale effetto si è mantenuto anche dopo il trattamento (**FIG. 1**). Il punteggio medio relativo al dolore durante il movimento si è ridotto di quasi due volte alla fine del trattamento e ha continuato a diminuire a 30 giorni dalla fine del ciclo (**FIG. 2**).



FIG. 1



FIG. 2

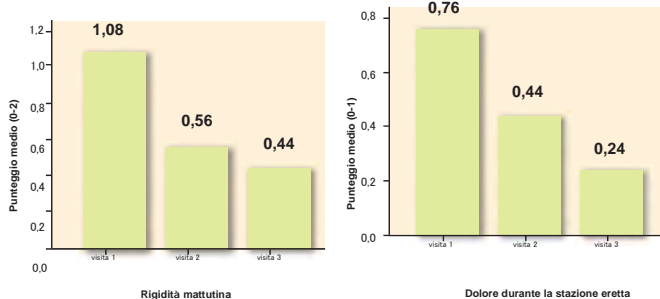


– **Indice algofunzionale di Lequesne**

Abbiamo osservato miglioramenti in tutti gli indicatori dell'indice, ma i più significativi sono i seguenti:

– La **rigidità mattutina** è diminuita di più di due volte alla fine del ciclo di trattamento e tale effetto si è mantenuto per 30 giorni dopo la terapia (**FIG. 3**).

– Il punteggio medio relativo al **dolore durante la stazione eretta** si è ridotto di tre volte alla terza visita, condotta 90 giorni dopo l'inizio del trattamento (**FIG. 4**).

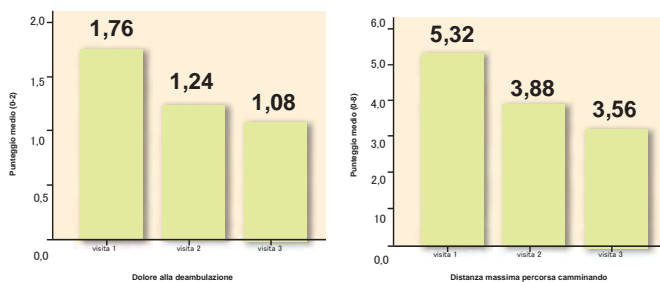


**FIG. 3**

**FIG. 4**

– Il punteggio medio per il **dolore alla deambulazione** alla terza visita è diminuito di 1,5 volte rispetto al basale (**FIG. 5**).

– Il punteggio medio per la **distanza massima percorsa camminando** alla terza visita si è ridotto di 1,5 volte rispetto al basale. Questo significa che l'effettiva distanza percorribile dal paziente grazie al trattamento con GUNA MD-Knee e GUNA MD-Matrix è aumentata di circa 1,5 volte (**FIG. 6**).



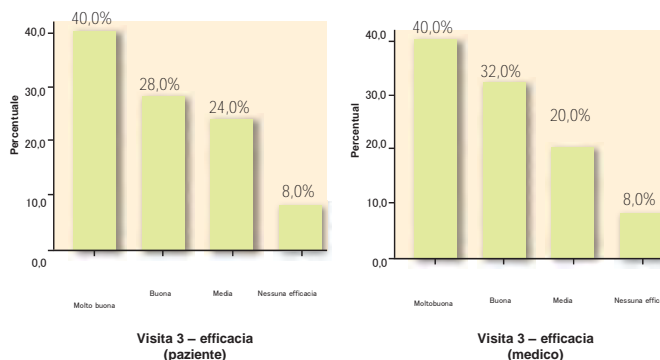
**FIG. 5**

**FIG. 6**

– **Non sono stati osservati effetti indesiderati legati alle iniezioni di collagene.**

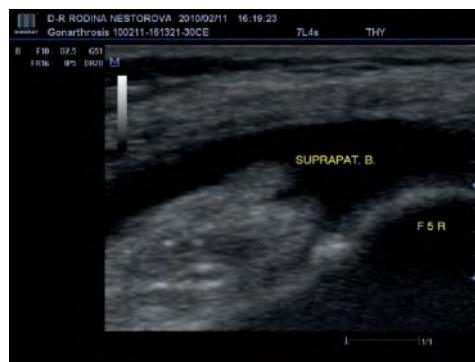
– **Edema articolare, valutato mediante ecografia:**

Presentiamo alcune immagini ecografiche del ginocchio prima del trattamento con GUNA MD-Knee e GUNA MD-Matrix e dopo 30 giorni (**FIGG. 7a, b; 8a, b**).



**FIG. 10**

**FIG. 11**



**Fig. 7a**

Prima del trattamento, la borsa sovrapatulea era ipertrofica e gonfia.



**Fig. 7b**

Marcata riduzione dell'edema dopo il trattamento.



**Fig. 8a**

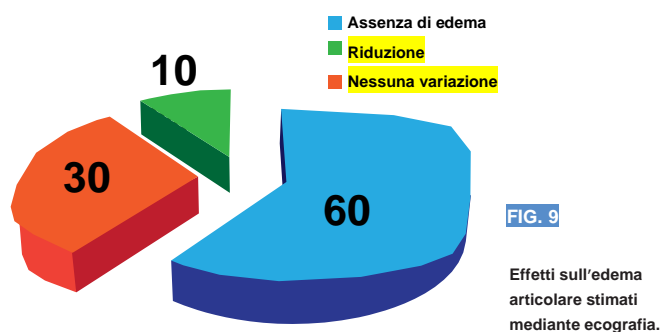
Edema nello spazio articolare (accesso laterale) prima del trattamento.



**Fig. 8b**

Assenza di edema dopo il trattamento.

La valutazione ecografica dell'edema del ginocchio, condotta 30 giorni dopo il trattamento con GUNA MD-Knee + GUNA MD-Matrix, dimostra che il 60% dei pazienti non presentava edema e il 30% ha avuto una riduzione (**FIG. 9**).



### Efficacia del trattamento secondo il paziente e il medico

Le valutazioni di paziente e medico relativamente all'efficacia del trattamento con i dispositivi medici iniettabili a base di collagene GUNA MD effettuate i giorni 60 e 90 corrispondono e la maggior parte dei giudizi rientra nella categoria "molto buona".

Le **FIGG. 10 e 11** dimostrano l'effetto del trattamento alla visita 3 (giorno 90). Il giudizio sull'efficacia del trattamento rientra nelle categorie "molto buona" e "buona" per il 68% dei pazienti e il 72% dei medici.

## CONCLUSIONI

1. La somministrazione periarticolare di GUNA MD-Knee e GUNA MD-Matrix nella gonartrosi al III-IV stadio radiologico migliora lo stato del ginocchio e quindi la qualità di vita dei pazienti grazie a:
  - \* una riduzione statisticamente significativa del dolore a riposo e durante il movimento;
  - \* un miglioramento statisticamente significativo di tutti gli indicatori dell'indice algofunzionale di Lequesne;
  - \* un miglioramento dello stato edematoso nel 90% dei casi, comprovato mediante ecografia.
2. L'efficacia dei GUNA MD si mantiene anche dopo l'interruzione del trattamento.
3. I prodotti hanno un profilo di sicurezza molto buono.
4. Il giudizio sull'efficacia del trattamento rientra nelle categorie "molto buona" e "buona" per il 68% dei pazienti e il 72% dei medici.
5. L'ecografia continua a essere una tecnica comprovata per la valutazione dell'edema articolare e per il monitoraggio della terapia.

*Abstract presentato in occasione di  
9<sup>th</sup> Central European Congress of Rheumatology (CECR 2012)  
3<sup>rd</sup> Annual Meeting of the Polish Rheumatologists  
1-3 settembre 2012, Cracovia, Polonia*

Autore principale

**Dr. R. Nestorova, MD**  
- Centro reumatologico Santa Irina  
Sofia, Bulgaria



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

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).

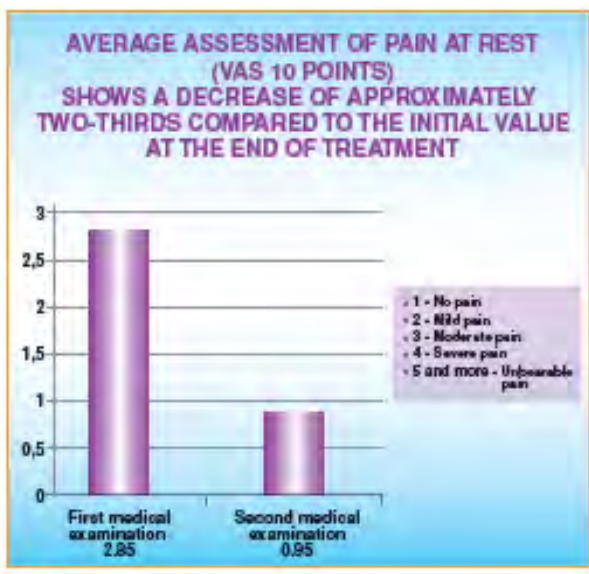
**Trattamento:** MD-Knee, 1 fiala + MD-Muscle, 1 fiala: 2 iniezioni intra-articolari e peri-articolari/settimana x 2 settimane consecutive + 1 iniezione intra-articolare e peri-articolare/ settimana x le successive 6 settimane (totale: 10 trattamenti in 2 mesi).

**Risultati**

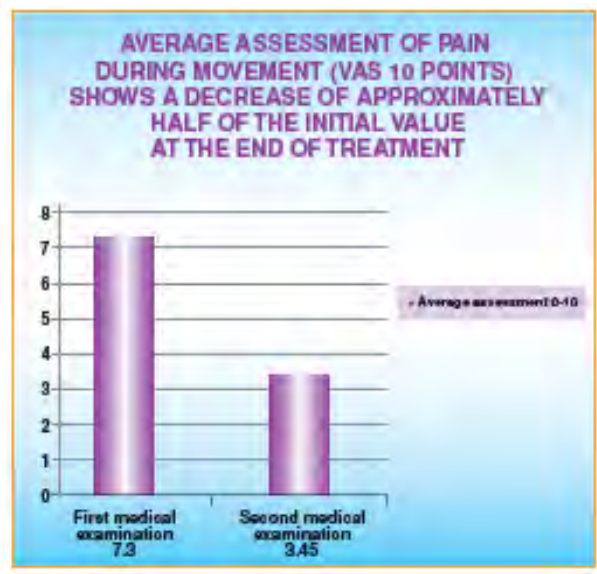
- 1) Dolore a riposo: VAS da 2,85 inizio trattamento (dolore moderato) a 0,95 al termine (dolore assente) (TAB. 9).
- 2) Dolore durante il movimento: VAS da 7,3 inizio trattamento (dolore insopportabile) a 3,5 (N.d.A.: arrotondamento per eccesso) al termine trattamento (moderato/severo) (TAB. 10).
- 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 *CollagenMDs* 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.



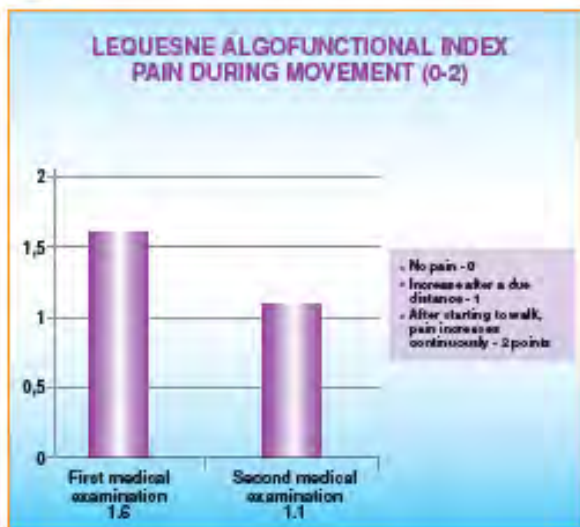
TAB. 9



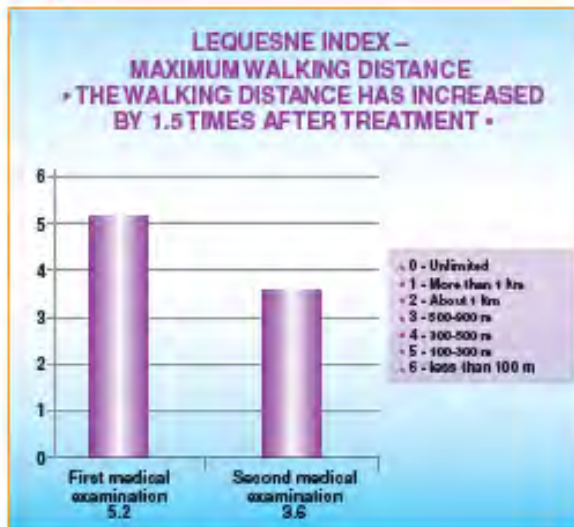
TAB. 10



TAB. 11



TAB. 12



**Estratto da:**

Milani L. I COLLAGEN MEDICAL DEVICES NEL TRATTAMENTO LOCALE DELLE ARTRO-REUMOPATIE ALGICHE – RASSEGNA DEGLI STUDI CLINICI E CLINICAL ASSESSMENT 2010-2012. La Medicina Biologica. 2013/2; 11-12.



V. Reshkova, R. Rashkov,  
R. Nestorova

## SUMMARY

Collagen is the most abundant protein (structural protein; molecular weight 300 KDa) in mammalian organisms, accounting for about 5-6% of an adult's body weight.

In this case series we have evaluated the efficacy and safety of intra-articular injections of Guna Collagen MD-Knee + Guna Collagen MD-Muscle in 30 patients (12 M, 18 F) affected by Radiological Knee Osteoarthritis (X-ray stage 2 or 3).

Patients have been administered 10 intra-articular injection with Guna Collagen MD-Knee + Guna Collagen MD-Muscle.

Evaluation was performed at baseline and then at week 8 (end of treatment) and at week 12 (4 weeks after treatment), in term of VAS pain at rest and during movement, Lequesne Index and patient and physician satisfaction.

– Intra-articular injections of Guna Collagen MDs resulted in a significant improvement of pain at rest, pain during movement and functional activity in patients with knee osteoarthritis. Guna Collagen MDs demonstrated to be safe; no side effect was reported in any patient.

**KEY WORDS** KNEE OSTEOARTHRITIS, COLLAGEN INTRA-ARTICULAR INJECTION, COLLAGEN MEDICAL DEVICE, MD-KNEE, MD-MUSCLE

# EFFICACY AND SAFETY EVALUATION OF GUNA COLLAGEN MDs INJECTIONS IN KNEE OSTEOARTHRITIS – A CASE SERIES OF 30 PATIENTS

## INTRODUCTION

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

One of the most frequent reasons of local joint pain is the slackening of intra-articular (ligaments and articular cartilage) and extra-articular structures (ligaments, joint capsules, tendons, muscles) causing joint hypermobility (1).

– This mobility leads to further and early consumption of these systems on one hand, and on the other promotes progressive degeneration of the cartilage.

A special characteristic of Guna Collagen Medical Devices, which contain collagen and ancillary ingredients, is that they can offer an innovative approach to the treatment of painful diseases affecting the musculoskeletal system (2).

The ancillary ingredients of natural origin are combined with collagen in order to allow a better and more targeted positioning of collagen in the specific areas.

These collagen products may be used in periarticular, intra-articular, intramuscular and intradermal injections.

– Collagen provides a support which may have a positive impact in stabilizing the joint functionality, avoiding hypermobility and improving movement and pain.

Intra-articular administration of Guna Collagen Medical Devices could have a structural function: strengthening and protecting the structure of cartilage and joint capsules.

It is also supposed to provide mechanical support to the affected areas.

Strengthening these structures, Guna Collagen MDs may achieve regenerative and analgesic effects (3).

The purpose of this study is to confirm these hypothesis by evaluating the relief of localized pain or pain during movement.





## MATERIALS AND METHODS

**30 outpatients** (12 M, 18 F) aged between 55 and 70 years, affected by **knee osteoarthritis** [X-ray stage 2 or 3, according to Kellgren-Lawrence Classification (4)] were included.

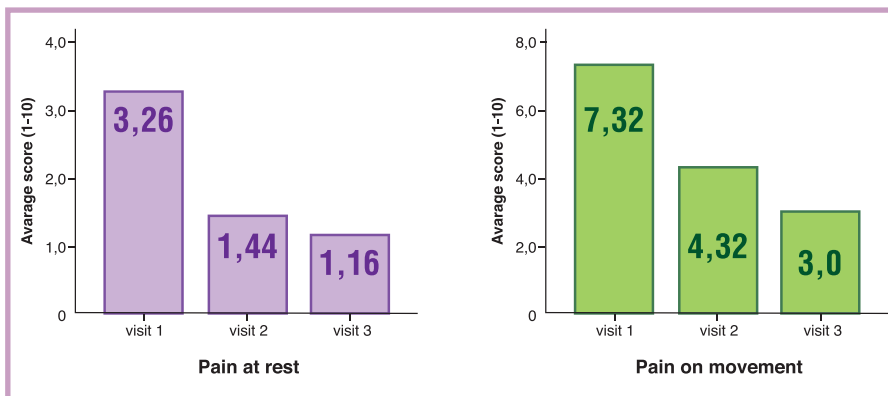
The main exclusion criteria were: inflammatory diseases, gout, and malignancy. – Patients were administered **intra-articular** knee injections with Guna Collagen **MD-Knee** (10 amp.) + Guna Collagen **MD-Muscle** (10 amp.): 1 injection twice a week for 2 weeks, and 1 injection weekly for 6 weeks (course of treatment: 8 weeks).

Patients were evaluated before treatment (**Visit 1**), at week 8 (**Visit 2**, at the end of treatment), and at week 12 (**Visit 3**, 4 weeks after treatment) in term of pain at rest (VAS and a 5-point verbal scale) and during movement, Lequesne Algo-functional Index, assessment of efficacy by patients and physician (5).

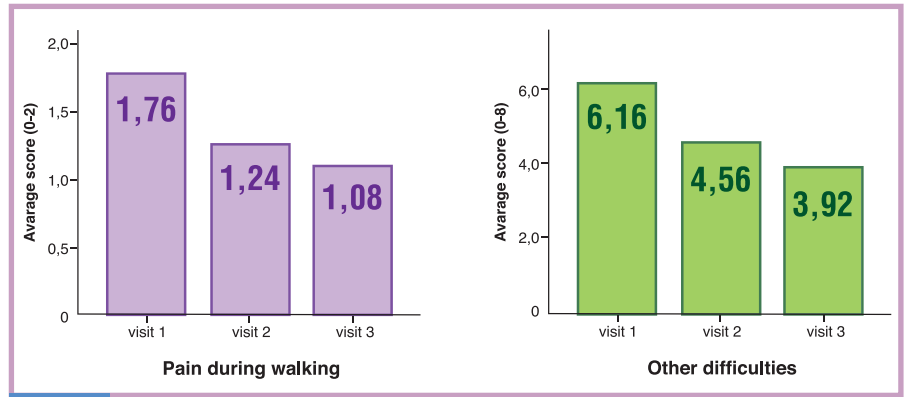
## RESULTS

A significant reduction of VAS pain at rest was observed at Visit 2 and Visit 3 (**FIGURE 1**).

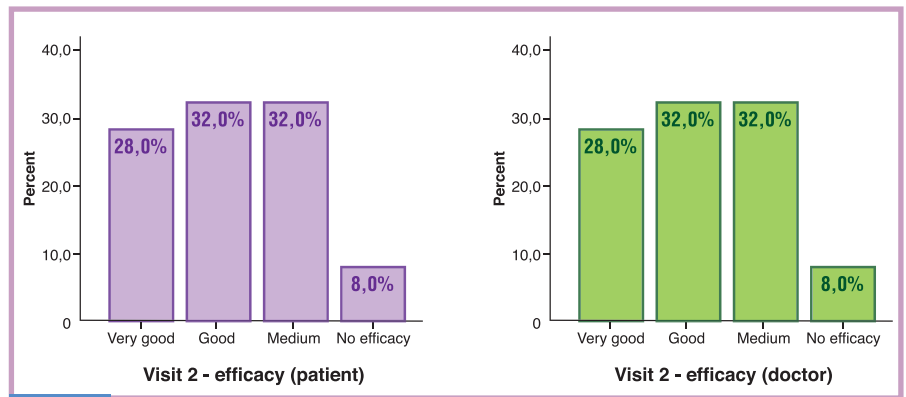
– The average score for pain during movement was observed to decrease more than **twice** (2 times) at Visit 3 compared to baseline (**FIGURE 1**).



**FIGURE 1**  
**Left: Pain at rest, F (2,48) 35.871, p=0.000.**  
**Right: Pain during movement, F (2,48) 69.630, p=0.000.**



**FIGURE 2**  
**Left: Pain during walking, F (2,48) 19.750, p=0.000.** **Right: Other difficulties.**



**FIGURE 3**  
**Assessment of efficacy by patients and by physicians.**

Pain at rest and during movement showed a statistically significant decrease after administration of the 2 Guna Collagen MDs.

The reduction continued 30 days after the end of treatment. In terms of average score for pain during

walking, at Visit 3 it was observed a reduction of 40%, compared to baseline (**FIGURE 2**).

At Visit 3, the average score for “other difficulties” (Lequesne Index) decreased approximately 2 times if compared to baseline (**FIGURE 2**). At Visit 2, the assessment of efficacy by patients and by doctors was **very good** in 28% of cases, **good** in 32%, **medium** in 32% and the treatment was not considered effective in only 8% (**FIGURE 3**).

At Visit 3 the percentages are even higher. The assessment of treatment efficacy at week 8 and 12 by patients and by doctors were similar. No side effects were reported during the follow-up.

## DISCUSSION

Current intra-articular treatment options for knee osteoarthritis (OA) include hya-



luronic acid (HA) and corticosteroids.

Viscosupplementation (HA) is a well-established treatment option in knee OA, and is included in the professional guidelines for treatment of the disease in this joint (6,7).

There are substantial data that exogenous HA may improve pain and function by non-mechanical, biologically-based mechanisms within the synovial and articular environment (8).

HA is comparable in efficacy with intra-articular corticosteroids, which have a faster onset of action but a shorter duration (9,10).

The conclusions of a Cochrane meta-analysis seem to be in favor of higher efficacy of HA for both pain and function; it is preferred to any other form of systemic intervention or intra-articular corticosteroids (11,12).

Despite its efficacy and safety, the use of viscosupplementation is limited by its cost, considering also the fact that most National Health Services do not reimburse such a treatment.

Also intra-articular placebo (saline solution) seems to be able to decrease pain in knee OA (13,14).

Zhang *et Al.* reported in a recent meta-analysis that IA placebo had effects above the average value of 0.51 ES (15).

Placebo in OA appeared to be effective only for all patient-related subjective outcomes such as pain, stiffness and self-reported function, but not for structural modification outcomes.

The results of this study seem to demonstrate that intra-articular administration of **Guna Collagen MDs** could be a safe and effective treatment in pain relief for patients affected by knee OA at stage 2 or 3 (Kellgren-Lawrence Classification).

– Therefore, Guna Collagen MDs might be an additional option in the intra-articular management of knee OA.

The limitation of this study is the absence of a comparative group; it would also be appropriate to carry out a comparative study firstly with placebo and then with the other products commonly used for intra-articular injections (hyaluronates, steroids, platelets rich plasma).

## CONCLUSIONS

This case series suggests that intra-articular injection of Guna Collagen MDs in knee OA affects significantly pain at rest, pain during movement and functional activity.

– Due to its safety and efficacy Guna Collagen MDs may be considered an interesting and promising option for the intra-articular treatment of patients affected by intermediate knee OA. Further studies are to confirm these data. ■

## Bibliography

1. Milani L. - Preface in Heine H., *Manuale di medicina biologica. Regolazione di base a matrice extracellulare*. 3rd edition. Guna ed., Milano; **2009**.
2. 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.
3. Urgellés-Lorié L.A. - Nociceptive pain vs neuropathic pain. A new classification for pain control. *Physiological Regulating Medicine*; **2008**/1; 39-42.
4. Kellgren J.H., Lawrence J.S. - Radiological Assessment of Osteo-Arthritis. *Ann Rheum Dis*. **1957** December; 16(4): 494-502.
5. Lequesne M., Mery C., Samson M., Gerard P. - Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatol*; **1987**; suppl 65: 85-89.
6. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum*. **2000**; 43:1905-1915.
7. 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 (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis*. **2000**; 59:936-944.
8. Ghosh P., Guidolin D. - Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? *Semin Arthritis Rheum* **2002**; 32(1):10-37.
9. Caborn D., Rush J.L., Lanzer W. *et Al.* - A randomized single blind comparison of the efficacy and tolerability of hylan GF-20 and triamcinolone hexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. **2004**; 31:333-343.

10. Leopold S.S., Redd B.B., Warme W.J., Wehrle P.A., Pettis P.D., Shott S. - Corticosteroid compared with hyaluronic acid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am*. **2003**; 85A:1197-1203.
11. Bellamy N., Campbell J., Robinson V., Gee T., Bourne R., Wells G. - Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. **2006**; 19:CD005321.
12. Campbell J., Bellamy N., Gee T. - Differences between systematic reviews/meta-analyses of hyaluronic acid/hyaluronan/hylan in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. **2007**; 15:1424-1436.
13. Karlsson J., Sjögren L.S., Lohmander L.S. - Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. **2002**; 41:1240-1248.
14. Kotevoglou N., Ilyibozkurt P.C., Hiz O., Toktas H., Kuran B. - A prospective randomised controlled clinical trial comparing the efficacy of different molecular weight hyaluronan solutions in the treatment of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. **2006**; 26:325-330.
15. Zhang W., Robertson J., Jones A.C., Dieppe P.A., Doherty M. - The placebo effect and its determinants in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* **2008**; 67:1716-1723.

### corresponding author

**Dr. Valentina Reshkova, PhD**

– Clinic of Rheumatology  
Medical University of Sofia  
13 Urvich Str.  
1612 Sofia, Bulgaria



M. Ottaviani

## RIASSUNTO

Il collagene è la principale proteina strutturale extracellulare presente nei Tessuti connettivo ed osseo della maggior parte degli animali. Nell'uomo la sua sintesi inizia a diminuire mediamente intorno al 50° anno di età, con la conseguente evoluzione verso quadri di degenerazione cartilaginea e tendinea e l'inevitabile sviluppo di artrosi e tendinopatie. Dal momento che queste forme degenerative sono assai frequenti e sfociano spesso in quadri sintomatologici le cui principali caratteristiche sono dolore e rigidità articolare, ben si comprende l'importanza di poter disporre di strumenti terapeutici che consentano al medico non solo di limitare questa evoluzione degenerativa, ma anche, in determinati casi, di indurre la regressione di tali processi.

Questo lavoro nasce dall'osservazione di 257 pazienti affetti da patologie articolari e tendinee di frequente riscontro nella pratica clinica, tutti trattati mediante la somministrazione intra- e peri-articolare esclusivamente con i *Collagen Medical Devices*.

I dati sono stati rilevati attraverso Questionari di autovalutazione validati dall'O.M.S. che hanno consentito di evidenziare una significativa efficacia di questi presidi nel circoscrivere i problemi di degenerazione articolare e tendinea.

**PAROLE CHIAVE** COLLAGEN MEDICAL DEVICE, COLLAGENE, ARTROSI, TENDINOPATIA, DOLORE

**SUMMARY:** Collagen is the main extracellular structural protein which is to be found in Connective Tissue and Bone Tissue of most animals. In humans aged about 50 years its synthesis begins to reduce, with the consequent cartilage and tendon degeneration and the unavoidable development of osteoarthritis and tendonitis.

Since these degenerative pathologies are very frequent and evolve in pain and joint stiffness, it is of extreme importance to have tools helping the Medical Doctors not only to limit this degenerative evolution, but also, in certain cases, to induce its regression.

This study was conducted on 257 patients with joint and tendon disorders (Impingement Syndrome, Shoulder Tendinopathy, Hip Arthritis, Knee Arthritis, Rizoartrosis, Achilles Tendinopathy) frequently reflected in clinical evidence, such as pain and joint stiffness; they were all treated exclusively with local injections of Collagen Medical Devices. The data were collected through self-assessment Scales, validated by W.H.O., and the results have underlined a significant usefulness of the Collagen MD in containing the problems of degeneration of the articular Apparatus.

**KEY WORDS:** COLLAGEN MEDICAL DEVICE, COLLAGEN, OSTEOARTHRITIS, TENDON DEGENERATION, PAIN

## TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE ARTICOLARI CON COLLAGEN MEDICAL DEVICES – STUDIO CLINICO SU 257 PAZIENTI

*TREATMENT OF THE ARTICULAR PATHOLOGIES WITH COLLAGEN MEDICAL DEVICES*

*– CLINICAL STUDY IN 257 PATIENTS*

### INTRODUZIONE

Il collagene è una glicoproteina caratterizzata da una struttura in cui si ripete un **modulo base** semplice: più molecole di collagene si uniscono a formare una fibrilla collagene; questa unione avviene con la modalità di "slittamento" di ogni singola molecola su quella superiore pari ad  $\frac{1}{4}$  della propria lunghezza.

Si viene così a costituire una sorta di *muro* in cui i singoli mattoni costitutivi sono sfasati tra loro in modo da produrre una notevole resistenza sia nei confronti delle forze tangenziali incidenti, sia nei confronti delle forze perpendicolari incidenti (FIG. 1).

– Questa caratteristica disposizione fornisce alla struttura collagenica una notevole robustezza in termini di **resisten-**

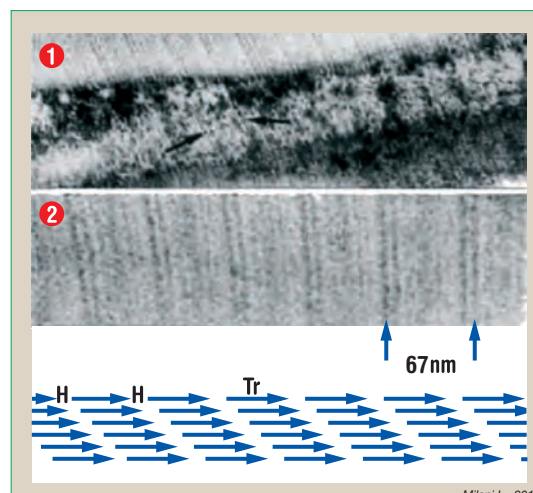


FIG. 1

**Struttura del collagene.**

**1: Zuccheri legati al collagene.**

**Correlazione dello zucchero** (precipitazioni nere) **alla periodicità delle fibrille collagene** (ME 112.000X);

**2: Sezione di fibrilla collagene**

(ME 240.000X).

**Un ciclo di 67 nm (670 Å) si forma sulla base di molecole di collagene ogni volta slittate di  $\frac{1}{4}$  della propria lunghezza.**

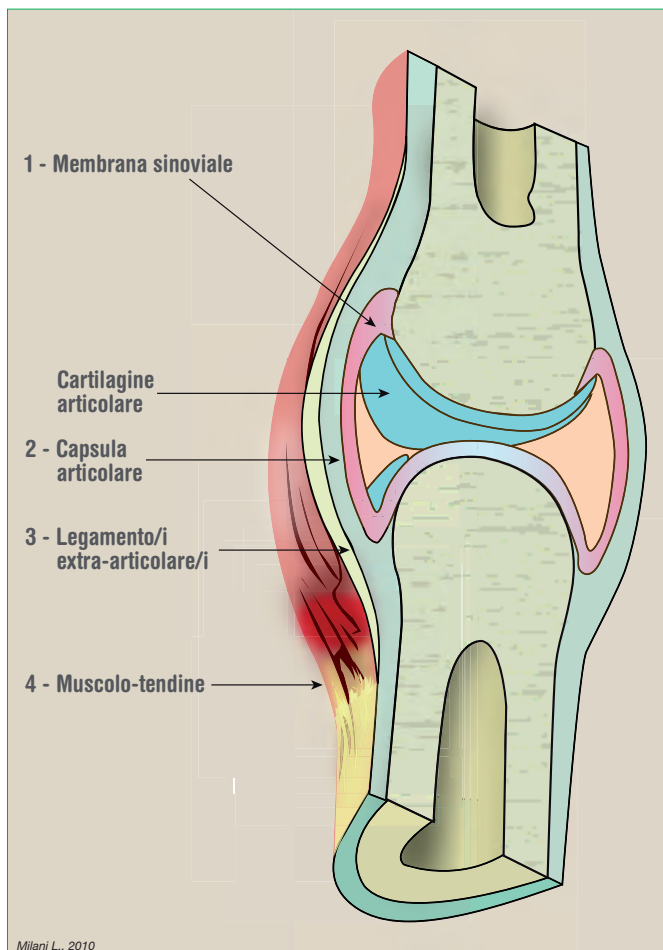
– In Milani L. Voce bibliografica 8.



FIG. 2

**Apparato di Contenzione Extra-articolare.**

– Da Milani L. Voce bibliografica 8.



re, tendini e muscoli; il Comparto Intra-Articolare è costituito da legamenti (solo per le articolazioni di ginocchio e anca) e da cartilagine articolare (FIG. 2).

Una delle cause più importanti di dolore distrettuale articolare è la **lassità** delle strutture di stabilizzazione intra- ed extra-articolari; i sistemi di contenimento lassi producono **ipermobilità articolare**, soprattutto in direzioni ed angolature non fisiologiche che da un lato usurano precocemente ed ulteriormente i sistemi di contenimento stessi, e dall'altro operano verso una progressiva degenerazione cartilaginea.

Il supporto meccanico fornito dal collagene rappresenta un'efficace impalcatura naturale di sostegno.

Nell'uomo la biosintesi di collagene inizia a ridursi dai 55-60 anni di vita (FIG. 3); da quest'età si assiste al deperimento quantitativo e qualitativo delle strutture articolari.

In particolare, per quanto concerne l'Apparato locomotore, le superfici cartilaginee si assottigliano e degenerano sviluppando artrosi, mentre le strutture tendinee e legamentose diventano meno elastiche e vanno incontro a quadri di tendinosi e tendinopatie di vario grado.

Spesso nelle patologie dell'Apparato locomotore, l'evidenza diagnostica strumentale (Rx, ecografia, ecc.) non corrisponde a quella clinica.

– Già nel 1954 Lucherini e Coll. distinguevano tra Artrosi STATO e Artrosi MALLATTIA.

Col termine **Artrosi Stato** si intende il fisiologico quadro di invecchiamento articolare età-correlato; si tratta di una condizione parafisiologica che non determina alcun quadro clinico e che viene spesso riscontrata occasionalmente nell'ambito di un'indagine strumentale effettuata per altri motivi (es. traumatismo).

Tuttavia, quando l'artrosi dà segno di sé provocando i caratteristici sintomi d'e-

za, **estensibilità ed incompressibilità**, ma al tempo stesso vengono assicurate **plasticità, flessibilità, possibilità di torsione e grande resistenza** al carico.

Quasi tutte le articolazioni, per essere funzionali, devono possedere due caratteristiche apparentemente contrastanti: **stabilità e mobilità**.

I sistemi di **stabilizzazione articolare** sono rappresentati da strutture che definiscono il **Comparto Extra-articolare** ed il **Comparto Intra-articolare**; il collagene è abbondantemente presente in entrambe queste strutture.

– Il Comparto Extra-articolare è rappresentato da legamenti, capsula articola-

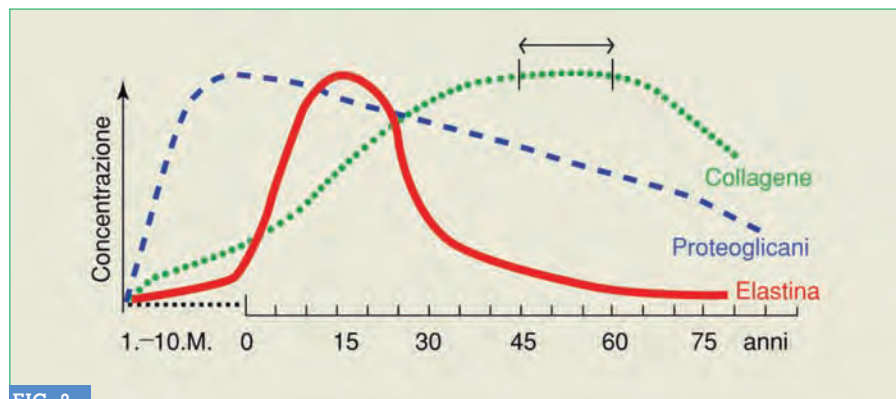


FIG. 3

**Biosintesi di collagene, proteoglicani ed elastina correlati all'età.**

– In Heine H., modificato da Milani L. Voce bibliografica 8.



sordio, quali *stiffness* ed algie articolari, allora si parla di Artrosi Malattia.

Gli osteofiti sono proliferazioni irregolari del Tessuto osseo, a forma di becco o di cresta, che si formano in prossimità di articolazioni alterate da processi patologici di varia natura, ma soprattutto in caso di artrosi; la loro presenza può comportare disturbi di vario tipo, con limitazione dei movimenti dell'articolazione o compressione e irritazione delle strutture vicine, particolarmente i rami nervosi o le inserzioni tendinee.

Gli osteofiti rappresentano il tentativo che il Tessuto osseo attua per ampliare la superficie dei capi articolari, laddove questi sono degenerati dall'artrosi, nel tentativo di stabilizzare l'articolazione (FIG. 4).

Spesso – inoltre – si rinvencono quadri ecografici o di *imaging* RMN in cui si evidenziano lesioni tendinee anche complete o multiple, pur in presenza di una sintomatologia scarsa o nulla; d'altro canto, esistono situazioni in cui l'integrità tendinea coincide con un quadro algico e di impotenza funzionale molto accentuata.

Per quanto riguarda il sotto-Apparato tendineo-legamentoso, possiamo distinguere dal punto di vista anatomico-patologico tra tendiniti o tenosinoviti, tendinosi e lesioni tendinee di vario grado.

– Le tendiniti o tenosinoviti sono quadri infiammatori del tendine ed, eventualmente, della sua guaina, in presenza o meno di versamento peritendineo; possono essere conseguenza sia di un evento traumatico, sia di un sovraccarico funzionale.

Quando in un quadro di flogosi iniziano i processi riparativi dell'elemento colpito, il tessuto cicatriziale che si forma è un connettivo privo delle caratteristiche di elasticità e di resistenza tipiche del tendine nativo; ciò rende la struttura più esposta a rischi di rottura parziale o completa.

– Per questo motivo, un processo infiammatorio a carico di una struttura

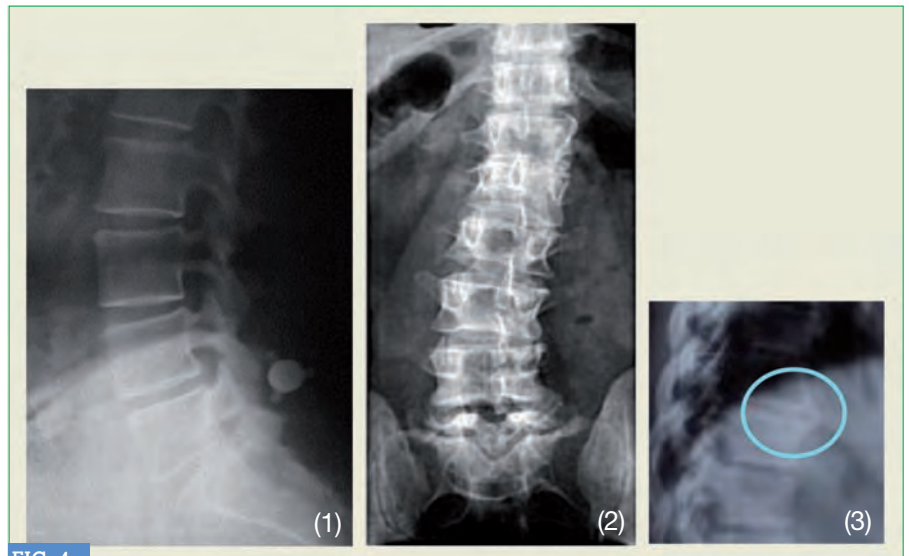


FIG. 4

Quadro Rx della colonna L-S di un individuo gravemente lombalgico senza alterazioni scheletriche artrosiche (1); di una colonna L-S con importanti segni radiologici di degenerazione artrosica (2) in paziente asintomatico; osteofiti (3).

tendineo-legamentosa non va sottovallutato, ma – piuttosto – tenuto sotto stretto controllo ed arginato quanto prima.

Anche sulla base della nostra esperienza, possiamo sicuramente affermare che non sempre l'evidenza clinica e quella diagnostica coincidono.

In Italia l'artrosi rappresenta il **72,6%** delle malattie reumatiche ed è responsabile del **70%** dei casi di dolore cronico.

L'approccio terapeutico possibile nei confronti dell'artrosi, così come della patologia tendinea, può essere di vario tipo:

- educativo
- farmacologico
- riabilitativo
- chirurgico.

L'approccio educativo è rappresentato dal miglioramento dello stile di vita che comprende interventi di educazione sanitaria, l'impiego di tutori laddove necessari ed un eventuale calo ponderale.

I farmaci convenzionali impiegati nel trattamento dell'artrosi e delle tendinopatie (FANS, COXIB, Paracetamolo, Steroidi, Oppioidi) hanno azione sintoma-

tica e vengono impiegati sia a livello sistemico sia localmente (es. infiltrazioni steroidee intra-articolari).

Esistono alcuni altri medicinali, la cui reale efficacia non viene riconosciuta da tutti gli Autori, che produrrebbero una lenta azione di condroprotezione: si tratta di glucosamina-solfato, condroitin-solfato ed acido ialuronico.

È indubbio che l'impiego locale e – quindi – mediante infiltrazione intra-articolare dell'acido ialuronico amplifichi la sua efficacia; il trattamento – in questo caso – viene definito "visco-supplementazione" e determina un effetto lubrificante ed ammortizzante.

Fino a non molti anni fa l'artrosi veniva considerata una malattia degenerativa progressiva; successivamente, con l'impiego degli "Integratori cartilaginei", è iniziata una campagna preventiva nei confronti della progressione dell'artrosi. – Da qualche anno la *Low Dose Medicine* consente di affermare che l'artrosi possa essere considerata un processo reversibile, almeno parzialmente.

In considerazione del continuo aumento dell'età media della popolazione è evidente che poter disporre di strumenti in grado di mantenere elevati gli standard qualitativi della vita nonostante il *chrono-aging* rappresenti un'importante conquista.



Localizzazione	M	F	Numero totale	Età media anni	Range anni
SPALLA e ARTO SUPERIORE	30%	70%	147	53,5	34-78
GINOCCHIO	66%	34%	53	67,5	55-82
ANCA	30%	70%	30	67	53-78
ACHILLEO	20%	80%	27	43,3	32-63

TAB. 1

Casistica generale. Distribuzione dei pazienti per sesso ed età.

I **Collagen Medical Devices** sono prodotti iniettabili costituiti da **collagene** di origine suina (i tessuti di suino possiedono un elevato contenuto in collagene) e da una sostanza definita *ancillare* o veicolante, di origine vegetale o minerale, caratterizzata da un particolare tropismo per gli specifici distretti articolari.

Grazie ad un processo di filtrazione tangenziale, associato a sterilizzazione ed al controllo del peso molecolare, si ottiene un prodotto puro e con caratteristiche chimico-fisiche standardizzate.

Poter disporre dei *Collagen Medical Devices* che possono essere iniettati localmente è un fattore determinante nel processo di riparazione che segue l'intervento anti-infiammatorio.

Gli elementi di sostegno articolare lassi provocano la stimolazione di nocirecettori locali, oltre a tensioni e sollecitazioni eccessive: questo spiega perché il rinforzo di queste strutture non è solo **rigenerativo**, ma anche **antalgico**.

– Queste caratteristiche si traducono direttamente in proprietà organolettiche: il collagene è uno **strutturante di tessuto** (proteina strutturale) e possiede – inoltre – anche qualità lubrificanti.

– Su queste basi si fonda la sostanziale differenza tra le proprietà del collagene e quelle dell'acido ialuronico.

Quest'ultimo è solo un lubrificante (alta viscosità) della cavità articolare, che agisce esclusivamente nel Comparto Intra-articolare, prevalentemente nelle grandi articolazioni.

Il collagene agisce anche e prevalentemente sulle strutture del Comparto Extra-articolare (capsula, legamenti, tendini) di piccole, medie e grandi articolazioni.

Inoltre l'acido ialuronico è efficace nei casi di modesta e media gravità clinica, mentre il collagene è efficace anche nei casi più gravemente compromettenti la motricità del paziente: *rimette al proprio posto i mattoni dove il muro era sbrecciato*.

– I *Collagen Medical Devices* possono essere utilizzati da soli o in associazione domiciliare con farmaci, sia convenzionali, sia *low dose*; inoltre nel programma terapeutico possono esservi associati altri trattamenti, sia di tipo farmacologico sistemico, sia di tipo riabilitativo.

## MATERIALI E METODI

In questo studio clinico sono stati inclusi **257 pazienti** (36,5% M; 63,5% F). L'età media era di 58,7 anni, con *range* 32-82 anni.

In **TAB. 1** sono esposti i Distretti articolari considerati e trattati e le relative caratteristiche epidemiologiche della casistica.

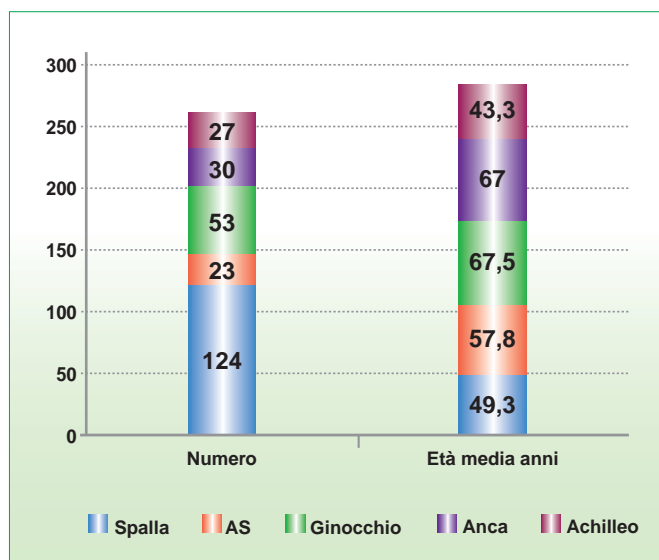
In particolare, a motivo del tipo di Scala valutativa utilizzata, il Gruppo "Spalla e Arto Superiore (AS)" comprendeva **124** pazienti con patologie strettamente localizzate alla spalla (Sindrome da conflitto della cuffia dei rotatori, con possibili lesioni tendinee); i restanti **23** erano variamente distribuiti tra rizoartrosi, epicondiliti e cisti tendinee del polso. Per questo motivo, si è deciso di analizzare i risultati di questi due sotto-Gruppi in modo indipendente (**FIG. 5**).

Per quanto riguarda il Gruppo "Ginocchio", tutti i **53** casi trattati erano stati classificati come gonartrosi di stadio I,II e III della Scala radiologica di Kellgren Lawrence.

Nel Gruppo "Anca", le articolazioni coxo-femorali trattate erano affette da co-

FIG. 5

Casistica generale.  
– Numero ed età media dei pazienti inclusi nello studio per singola patologia considerata.





xartrosi primitiva di lieve e media entità (I e II stadio); in questo Gruppo (30 pazienti), è stata presa in considerazione anche la complessione del paziente, includendo nello studio solo individui dal fisico normale, in modo da consentire all'ago impiegato di raggiungere la zona peri-capsulare.

Nell'ambito del Gruppo "Achilleo", tutti i casi trattati erano rappresentati da tendinopatie dell'Achilleo mono e/o bilaterali; in questo distretto, sono stati trattati anche 11 casi di tendinite con essudato documentato ecograficamente.

A tutti i pazienti è stato presentato il tipo di trattamento che veniva loro proposto, le sostanziali differenze che questo avrebbe comportato rispetto ad un analogo trattamento infiltrativo con acido ialuronico o altri medicinali *low dose*, ed è stato fatto firmare il consenso informato.

I rilievi clinici e sintomatologici dei pazienti inclusi sono stati raccolti mediante Questionari di valutazione riconosciuti dall'O.M.S., in particolare:

- il sintomo Dolore è stato quantificato mediante una Scala visuale a 5 punti, in cui "0" = assenza di dolore e "5" = dolore insopportabile;
- D.A.S.H. (*Disability for Arm, Shoulder and Hand*) per la spalla, il gomito e la mano-polso (*range* 0-100 dove 0 corrisponde ad assenza di disabilità) (TAB. 2);
- *Oxford Knee Score* per il ginocchio (*range* 48-0, dove 48 corrisponde ad assenza di disabilità) (TAB. 3);
- *Oxford Hip Score* per l'anca (*range* 48-0, dove 48 corrisponde ad assenza di disabilità) (TAB. 4);
- VISA-A (*Victorian Institute of Sport Assessment - Achilles*) per il tendine Achilleo (*range* 68-0, dove 68 corrisponde ad assenza di disabilità) (TAB. 5).

I Questionari sono compilati dal paziente; il Questionario dedicato è stato somministrato alla **prima visita** ed alla **fine del trattamento**.

Ai pazienti sono state somministrate infiltrazioni **intra-articolari** (spalla, gomito, polso, mano e ginocchio), **peri-capsulari** (anca) e **locali** (tendini) utilizzando i **corrispondenti MDs**; sono state utilizzate siringhe monouso da 5 cc, aghi 23G x 1-1/2 - mm 0,60 x 40 per la infiltrazione in anca, ginocchio e spalla, o aghi 26G x 1/2 - mm 0,40 x 16 per la infiltrazione nella/nel mano, polso, gomito e piede.

Prima della somministrazione, la cute è stata detersa mediante un prodotto liquido a base di sale quaternario di ammonio.

– Nei distretti dove la somministrazione è stata effettuata per via intra-articolare, sono stati impiegati guanti sterili chirurgici; la pulizia dell'area di inoculazione è stata particolarmente accurata ed effettuata mediante garze sterili imbibite con Betadine chirurgico.

In alcuni distretti, particolarmente ricchi di terminazioni nervose sensitivo-dolorifiche, è stato impiegato "ghiaccio" *spray* a scopo anestetico.

Le iniezioni hanno avuto cadenza **bi-settimanale** per **5 settimane consecutive**.

– I pazienti che hanno seguito il trattamento per patologie degenerative croniche (gonartrosi, coxartrosi, rizoartrosi ed un caso di grave tendinopatia dell'Achilleo relativo ad una ballerina semi-professionista) hanno proseguito con un trattamento di mantenimento (1 seduta a cadenza mensile per 6 mesi consecutivi, poi a cadenza trimestrale).

In nessun caso è stata suggerita la sospensione o la variazione delle terapie farmacologiche in corso; ai pazienti che facevano sistematico uso di FANS o Paracetamolo è stato suggerito di farvi ricorso solo in caso di reale bisogno.

Per gli 8 pazienti che assumevano sostanze analgesiche oppioidi, è stata particolarmente monitorata l'evoluzione del sintomo dolore, al fine di ridurre gradualmente la posologia di questi farmaci.

## RISULTATI

Tutti i pazienti inclusi in questo studio hanno concluso il trattamento.

Nessuno ha riportato alcun effetto collaterale dopo la somministrazione dei *Collagen Medical Devices*.

Nei casi in cui il paziente assumeva farmaci anti-aggreganti o dicumarolici, si sono evidenziate piccole aree ecchimotiche nel sito di inoculazione, peraltro riassorbitesi in breve tempo e senza particolari provvedimenti.

Tutti i pazienti hanno **ridotto** in modo importante il consumo di farmaci convenzionali: nel **75%** ≈ dei casi la loro assunzione non è più stata ritenuta necessaria.

– Degli 8 pazienti in terapia con analgesici oppioidi, 3 hanno proseguito con l'assunzione di tali farmaci, pur riducendo il dosaggio in modo significativo; i restanti 5 hanno sospeso gradualmente l'assunzione.

La sintomatologia algica ha generalmente iniziato a ridursi già dalla **4<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> somministrazione**: nei casi di Sindrome da conflitto scapolo-omerale e nelle tendinopatie sia dell'Achilleo sia del gomito i risultati positivi sul dolore sono stati i più tardivi ad evidenziarsi.

Nelle forme artrosiche, sia a carico del ginocchio sia a carico dell'articolazione coxo-femorale, il primo effetto che i pazienti riferivano era una sensazione di **maggior escursione articolare**; tale sensazione veniva percepita dai pazienti già dopo le prime 2-3 sedute.

Un caso particolarmente complesso è stato quello di un M affetto da Policitemia, in cui coesisteva un grave quadro di gonartrosi, coxartrosi ed artrosi scapolo-omerale con rilevante impotenza funzionale; questo è stato il caso in cui il miglioramento valutato mediante i Questionari utilizzati nel presente studio è stato scarso; tuttavia, in considerazione del quadro clinico iniziale, è possibile affermare che questo sia stato



**D.A.S.H.**

Il presente questionario riguarda la sua capacità di compiere alcune azioni. Risponda a ogni domanda facendo riferimento al suo stato durante l'ultima settimana. Non importa con quale mano o braccio lei esegue l'azione o come la compie. Se non ha svolto alcune delle azioni elencate, risponda alla domanda provando ad immaginare come le avrebbe eseguite.

Valuti la sua capacità di eseguire le seguenti azioni durante l'ultima settimana; scelga un numero per ogni domanda.

	Nessuna difficoltà	Lieve difficoltà	Discreta difficoltà	Notevole difficoltà	Non ci sono riuscito
1. svitare il coperchio di un barattolo ben chiuso o nuovo	1	2	3	4	5
2. scrivere	1	2	3	4	5
3. girare una chiave	1	2	3	4	5
4. preparare un pasto	1	2	3	4	5
5. aprire spingendo una porta pesante	1	2	3	4	5
6. posare un oggetto su uno scaffale al di sopra della propria testa	1	2	3	4	5
7. fare lavori domestici pesanti (es. lavare i pavimenti o i vetri)	1	2	3	4	5
8. fare lavori di giardinaggio	1	2	3	4	5
9. rifare un letto	1	2	3	4	5
10. portare la borsa della spesa o la ventiquattrore	1	2	3	4	5
11. portare un oggetto pesante (oltre 5 Kg)	1	2	3	4	5
12. cambiare la lampadina posta al di sopra della propria testa	1	2	3	4	5
13. lavarsi o asciugarsi i capelli	1	2	3	4	5
14. lavarsi la schiena	1	2	3	4	5
15. infilarsi un maglione	1	2	3	4	5
16. usare un coltello per tagliare del cibo	1	2	3	4	5
17. attività ricreative che richiedono poco sforzo (es. giocare a carte, lavorare a maglia)	1	2	3	4	5
18. attività ricreative nelle quali si fa forza o si prendono colpi sul braccio, sulla spalla o sulla mano (es. usare il martello, giocare a tennis, ecc.)					
19. attività che richiedono un movimento libero del braccio (es. salutare agitando il braccio, lanciare un sasso o una freccetta)	1	2	3	4	5
20. far fronte alla necessità di spostamento (andare da un posto ad un altro)	1	2	3	4	5
21. attività fisiche che richiedono uno sforzo di una certa rilevanza (fare flessioni sulle braccia, agitare ripetutamente una bomboletta spray)	1	2	3	4	5

22. durante la settimana passata, in che misura il suo problema al braccio, alla spalla o alla mano ha interferito con le normali attività in famiglia, tra gli amici, con i vicini di casa e nei gruppi di cui fa parte? Indichi un numero.

Per nulla	Molto poco	Un po'	Molto	Moltissimo
1	2	3	4	5

23. durante la settimana passata, è stato limitato nel suo lavoro o in altre attività quotidiane a causa del suo problema al braccio, alla spalla o alla mano? Indichi un numero.

Non mi ha limitato per nulla	Mi ha limitato leggermente	Mi ha limitato discretamente	Mi ha limitato molto	Non ci sono riuscito
1	2	3	4	5

Valuti l'intensità dei seguenti sintomi durante l'ultima settimana. Scelga un numero per ogni riga.

	Nessuna difficoltà	Lieve difficoltà	Discreta difficoltà	Notevole difficoltà	Non ci sono riuscito
24. dolore al braccio, alla spalla o alla mano	1	2	3	4	5
25. dolore al braccio, alla spalla o alla mano nel compiere una qualsiasi attività	1	2	3	4	5
26. formicolio (sensazione di punture di spillo) al braccio, alla spalla o alla mano	1	2	3	4	5
27. debolezza a al braccio, alla spalla o alla mano	1	2	3	4	5
28. rigidità del braccio, della spalla o della mano	1	2	3	4	5
29. durante la settimana passata, quanta difficoltà ha incontrato nel dormire a causa del suo dolore al braccio, alla spalla o alla mano? Indichi un numero.					
Nessuna difficoltà	Lieve difficoltà	Discreta difficoltà	Notevole difficoltà	Non sono riuscito a dormire	
1	2	3	4	5	
30. si sente meno capace, meno fiducioso o meno utile a causa del suo dolore al braccio, alla spalla o alla mano? Indichi un numero.					
Non sono assolutamente d'accordo	Non sono d'accordo	Non saprei	Sono d'accordo	Sono assolutamente d'accordo	
1	2	3	4	5	

Le seguenti domande si riferiscono all'impatto del suo problema al braccio, alla spalla o alla mano sulla sua capacità di praticare il suo hobby preferito (es. fare uno sport, attività di giardinaggio, ecc.). Indichi qual è il suo hobby preferito \_\_\_\_\_.

Indichi su ogni riga il numero che meglio descrive la sua capacità fisica nell'ultima settimana.

Ha avuto difficoltà:	Nessuna difficoltà	Lieve difficoltà	Discreta difficoltà	Notevole difficoltà	Non ci sono riuscito
31. a utilizzare la sua tecnica abituale per praticare il suo hobby?	1	2	3	4	5
32. a praticare il suo hobby a causa del dolore al braccio, alla spalla o alla mano?	1	2	3	4	5
33. a praticare il suo hobby come vorrebbe?	1	2	3	4	5
34. a dedicare al suo hobby la consueta quantità di tempo?	1	2	3	4	5

Le seguenti domande si riferiscono all'impatto del suo problema al braccio, alla spalla o alla mano sul suo lavoro. Indichi su ogni riga il numero che meglio descrive la sua capacità fisica durante l'ultima settimana.

Ha avuto difficoltà:	Nessuna difficoltà	Lieve difficoltà	Discreta difficoltà	Notevole difficoltà	Non ci sono riuscito
35. a utilizzare la sua tecnica abituale per lavorare?	1	2	3	4	5
36. a svolgere il suo lavoro abituale a causa del dolore al braccio, alla spalla o alla mano?	1	2	3	4	5
37. a fare il lavoro bene come vorrebbe?	1	2	3	4	5
38. a dedicare al suo lavoro la consueta quantità di tempo?	1	2	3	4	5

Grazie per aver compilato il questionario.

Data: .....

TAB. 2

- Questionario D.A.S.H. (Disability for Arm, Shoulder and Hand).





### O.K.S. - OXFORD KNEE SCORE

Descriva ora i problemi al suo ginocchio nelle ultime 4 settimane, scegliendo un'affermazione per ogni domanda.

Durante le ultime quattro settimane:

1. Come descriverebbe il dolore che ha di solito al ginocchio?				
Nessuno	Molto lieve	Lieve	Discreto	Intenso
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ha avuto difficoltà a lavarsi ed asciugarsi (in ogni parte del corpo) a causa del suo ginocchio?				
Nessuna difficoltà	Pochissima difficoltà	Un po' di difficoltà	Estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ha avuto difficoltà a salire e scendere da un'automobile o ad utilizzare un mezzo pubblico a causa del suo ginocchio?				
Nessuna difficoltà	Pochissima difficoltà	Un po' di difficoltà	Estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Per quanto tempo è riuscito a camminare, con o senza bastone, prima che il suo dolore al ginocchio diventasse intenso?				
Nessun dolore (più di 30 min.)	16-30 min.	5-15 min.	Soltanto in giro per casa	Per niente (dolore intenso quando cammino)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Dopo un pasto seduto a tavola, quanto è stato doloroso alzarsi dalla sedia a causa del suo ginocchio?				
Per niente doloroso	Lievemente doloroso	Un po' doloroso	Molto doloroso	Insopportabile
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Camminando, le è capitato di zoppiare a causa del suo ginocchio?				
Raramente / mai	Qualche volta o solo ai primi passi	Spesso, non solo ai primi passi	La maggior parte delle volte	Tutte le volte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. E' riuscito a inginocchiarsi e poi ad alzarsi di nuovo?				
Sì, facilmente	Con poca difficoltà	Con discreta difficoltà	Con estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Durante la notte, a letto, è stato disturbato dal dolore al ginocchio?				
Nemmeno una notte	Solo una o due notti	Qualche notte	La maggior parte delle notti	Ogni notte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Quanto ha interferito il suo dolore al ginocchio con il suo lavoro abituale, compreso il lavoro casalingo?				
Per nulla	Un po'	discretamente	Molto	Totalmente
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Ha mai avuto la sensazione che il suo ginocchio potesse improvvisamente "cedere" o non riuscisse a sostenerla?				
Raramente / mai	Qualche volta o solo ai primi passi	Spesso, non solo ai primi passi	La maggior parte delle volte	Tutte le volte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. E' riuscito a fare le spese di casa in autonomia?				
Sì, facilmente	Con un po' di difficoltà	Con discreta difficoltà	Con estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. E' riuscito a scendere una rampa di scale?				
Sì, facilmente	Con un po' di difficoltà	Con discreta difficoltà	Con estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Grazie per aver compilato il questionario.

Data: .....

### O.H.S. - OXFORD HIP SCORE

Descriva i problemi alla sua anca nelle ultime 4 settimane, scegliendo un'affermazione per ogni domanda.

Durante le ultime quattro settimane:

1. Come descriverebbe il dolore che ha di solito all'anca (e/o ginocchio)?				
Nessuno	Molto lieve	Lieve	Discreto	Intenso
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ha avuto difficoltà a lavarsi ed asciugarsi (in ogni parte del corpo) a causa della sua anca?				
Nessuna difficoltà	Pochissima difficoltà	Un po' di difficoltà	Estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ha avuto difficoltà a salire e scendere da un'automobile o ad utilizzare un mezzo pubblico a causa della sua anca?				
Nessuna difficoltà	Pochissima difficoltà	Un po' di difficoltà	Estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. E' riuscito a mettersi un paio di calze senza bisogno di creare adattamenti?				
Senza nessuna difficoltà	Pochissima difficoltà	Un po' di difficoltà	Estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. E' riuscito a fare la spesa da solo?				
Senza nessuna difficoltà	Pochissima difficoltà	Un po' di difficoltà	Estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Per quanto tempo è riuscito a camminare prima che il suo dolore all'anca diventasse severo? (Con o senza bastone)				
Nessun dolore/ più di 30 minuti	16 - 30 minuti	5 - 15 minuti	Solo in casa	Per niente - dolore molto severo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. E' riuscito a salire una rampa di scale?				
Sì, facilmente	Con poca difficoltà	Con discreta difficoltà	Con estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Dopo un pasto (seduto a tavola) quanto doloroso è stato il rialzarsi dalla sedia a causa del suo dolore all'anca/ginocchio?				
Per niente doloroso	Lievemente doloroso	Moderatamente doloroso	Molto doloroso	Irrealizzabile
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Ha zoppiato a causa del suo dolore?				
Raramente / mai	Qualche volta o solo ai primi passi	Spesso, non solo ai primi passi	La maggior parte delle volte	Tutte le volte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Ha mai provato qualche dolore improvviso e trafittivo a livello dall'anca malata?				
Raramente / mai	Qualche volta o solo ai primi passi	Spesso, non solo ai primi passi	La maggior parte delle volte	Tutte le volte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Quanto ha interferito il suo dolore con il suo lavoro (comprese le attività da casalingo)?				
Per nulla	Solo un poco	Moderatamente	Notevolmente	In modo totale
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. E' mai stato disturbato nel sonno a causa del dolore?				
Mai	Solo 1 o 2 notti	Alcune notti	Molte notti	Ogni notte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Grazie per aver compilato il questionario.

Data: .....

TAB. 3

- Questionario O.K.S. (Oxford Knee Score).

TAB. 4

- Questionario O.H.S. (Oxford Hip Score).



TAB. 5

**- Questionario  
V.I.S.A. -A  
(Victorian Institute of  
Sport Assessment-  
Achilleus -A).**

**V.I.S.A.-A**

In questo questionario, la parola "dolore" si riferisce solo ed esclusivamente al dolore nella zona del tendine di Achille (tallone, sotto al tallone, lateralmente al tallone, dietro al piede).

- Per quanti minuti prova indolenzimento nelle regione del tendine di Achille appena alzato dal letto? Segni una crocetta.
 

100 minuti													0 minuti	punti
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
- Dopo che si è riscaldato, prova dolore quando stira completamente il tendine Achilleo per scendere un scalino mantenendo il tallone a terra?
 

Dolore molto severo												Nessun dolore	punti
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
- Dopo aver camminato su terreno in piano per 30 minuti, le capita di sentire dolore durante le successiva 2 ore? (se non riesce a camminare su un terreno piano per 30 minuti a causa del dolore, indichi 0 punti per questa domanda)
 

Dolore molto severo												Nessun dolore	punti
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
- Prova dolore nel camminare in discesa durante una normale passeggiata?
 

Dolore molto severo												Nessun dolore	punti
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
- Prova dolore mentre si solleva sulla punta del piede malato per 10 volte o subito dopo averlo fatto?
 

Dolore molto severo												Nessun dolore	punti
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
- Quanti saltelli su di una gamba sola (quella malata) riesce a fare senza dolore
 

0												10	punti
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
- In questo periodo Lei sta praticando regolarmente uno sport o una attività fisica di qualche genere?
 

0	nessuno sport/attività fisica.												punti
4	allenamento modificato ± competizioni adattate.												
7	completo allenamento ± competizioni ad un livello inferiore rispetto all'esordio dei sintomi.												
8	competizioni allo stesso livello o ad un livello superiore rispetto all'esordio dei sintomi.												

Data: .....  
totale  punti

Grazie per aver compilato il questionario.

il paziente più soddisfatto dal trattamento ricevuto.

– Infatti, in un primo tempo abbiamo trattato esclusivamente le spalle e solo in una fase successiva, su insistente richiesta del paziente, abbiamo trattato anche le ginocchia. In seguito valuteremo se e quando intervenire sulle coxo-femorali.

► **Dolore**

La Scala di valutazione del dolore ha riportato la riduzione da **3,06** (valore medio iniziale comprensivo di tutti i casi analizzati) al valore finale di **1,34**.

– La variazione del dolore nei singoli distretti è illustrata in **FIG. 6**.

► **Gruppo Spalla e Arto Superiore**  
**(FIG. 7)**

D.A.S.H. è un Questionario di valutazione che considera diverse situazioni della quotidianità con cui il paziente deve confrontarsi (invalidità a carico dei movimenti della spalla, della mano e del gomito).

Il punteggio peggiore è 100 e descrive una situazione estremamente invalidante; il quadro di normalità conferisce un punteggio pari a 0.

Nella casistica affrontata in questo lavoro relativamente alla **Spalla**, si è passati da un valore medio iniziale di **78,7** ad un valore finale di **17,3**.

Per quanto riguarda il Gruppo **Arto Superiore**, dal valore medio iniziale di **66,8** si è raggiunto il punteggio di **18,2**.

– In questo caso, l'utilizzo della D.A.S.H. si è rivelato una scelta discutibile in quanto questa riunificava tutti i risultati relativi a distretti tra loro diversi.

È nostra intenzione, in futuro, utilizzare una Scala dedicata come la *Oxford Shoulder Score* per la valutazione della funzionalità della spalla.

► **Gruppo Ginocchio**

*Oxford Knee Score* (D.S.K.) è una Scala valutativa, che comprende diverse situazioni di vita quotidiana di facile riscontro.

Il paziente viene invitato a riferire le proprie risposte relative ai 4 mesi precedenti la compilazione; per ovvi motivi temporali, la compilazione post-trattamento è stata riferita al momento stesso della compilazione.

Il punteggio 0 corrisponde alla situazione più compromessa, mentre la condizione di funzionalità integra corrisponde ad un punteggio pari a 48.

Nei 53 pazienti inclusi (**FIG. 8**), il punteggio di partenza era mediamente di **13,6**, mentre a fine trattamento si raggiungeva il punteggio di **35,8**.

A questi pazienti è stato proposto, a fine trattamento, di proseguire con un trattamento di mantenimento, per poter consolidare i risultati raggiunti: tutti i pazienti hanno accettato di proseguire il trattamento, dichiarandosi soddisfatti e fiduciosi. I miglioramenti conseguiti si sono mantenuti nei mesi. In alcuni casi la situazione è ulteriormente migliorata, ma per poter quantificare questi dati sarà necessario valutare la situazione clinica individualmente.

► **Gruppo Anca**

*Oxford Hip Score* (O.H.S.) è una Scala di valutazione della funzionalità dell'articolazione coxo-femorale.

Il paziente deve rispondere circa le sue prestazioni motorie nella quotidianità. Anche in questo caso i pazienti sono stati invitati a rispondere al Questionario di fine trattamento, riportando le



proprie risposte al momento valutativo. Una completa integrità articolare corrisponde a 48 punti; il quadro clinico di massima compromissione ha valore 0.

È necessario ricordare che i pazienti appartenenti a questo Gruppo presentavano evidenze radiografiche di I-II stadio, fasi queste della malattia in cui emergono il dolore e la compromissione funzionale. In questo Gruppo si è passati da un punteggio iniziale medio di **10,2** (indicativo di una compromissione piuttosto rilevante nel contesto generale) ad un punteggio finale di **37,2** (FIG. 9).

### ► Gruppo Achilleo

Questo Gruppo di pazienti, affetti da patologia infiammatoria a carico del tendine d'Achille, ha risposto al Questionario *Victorian Institute of Sport Assessment* (V.I.S.A.-A) riferito solo al tendine d'Achille, che prevede un punteggio variabile da 0 a 68 punti, dove quest'ultimo valore è riferito alla condizione di completa e perfetta funzionalità. In questo caso, come si evince dai dati esposti in FIG. 10, si è passati da un valore iniziale di **21,0**, ad un valore finale di **54,0** punti.

I pazienti appartenenti a questo Gruppo erano stati sottoposti ad esame ecografico, con riscontro di versamento tra le falde tendinee.

– Poiché l'ecografia non è un'indagine invasiva, alla fine del trattamento i pazienti sono stati sottoposti a controllo ecografico, consentendo – così – di evidenziare il riassorbimento dei segnali di flogosi (FIG.11).

## CONCLUSIONI

Tutti i pazienti della casistica qui riportata si sono dichiarati soddisfatti del risultato conseguito.

– Non si è verificato alcun *drop out*, nonostante i tempi per il completamento della terapia fossero di 5-6 settimane.

Facendo riferimento a tutti i Questionari

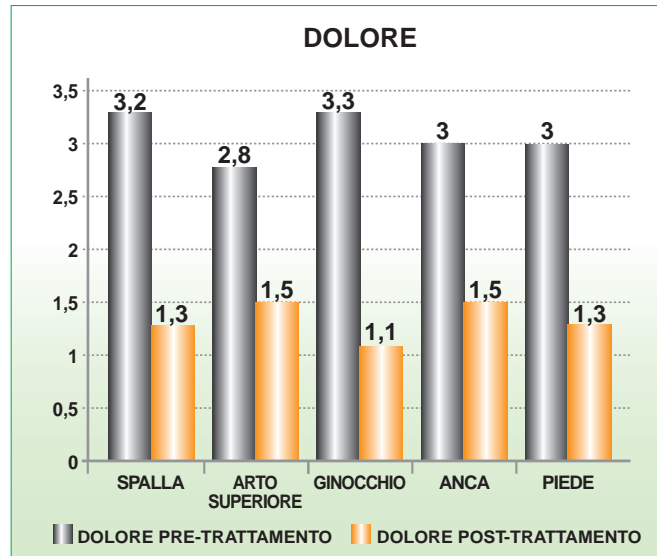


FIG. 6

Variatione del sintomo Dolore pre e post- trattamento nei diversi Gruppi trattati con Collagen MDs.

FIG. 7  
Risultati dell'analisi dei dati raccolti mediante D.A.S.H. relativi alle patologie di spalla e arto superiore (gomito, polso, mano).

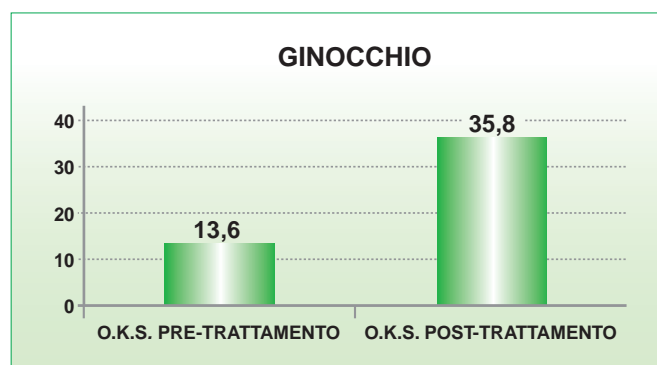
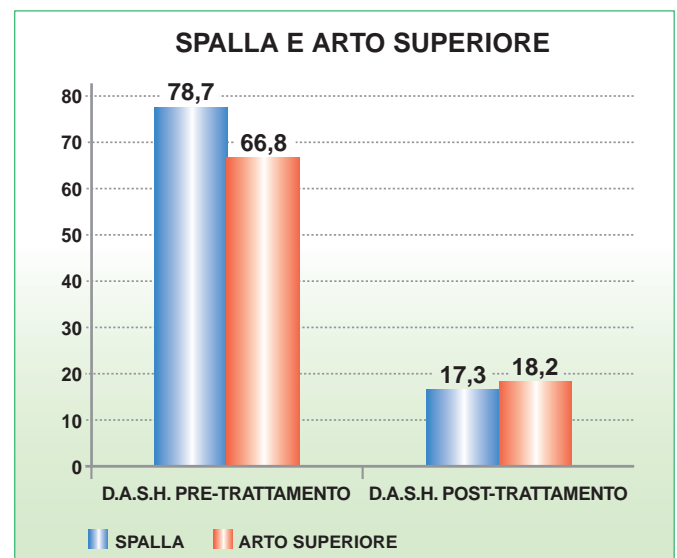


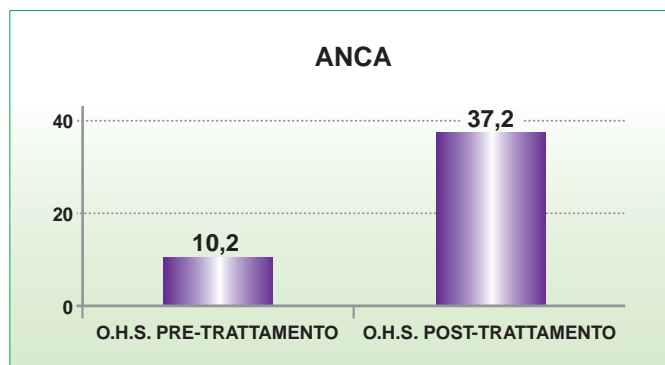
FIG. 8

Risultati dell'analisi dei dati raccolti mediante O.K.S. relativi alle patologie di ginocchio.

di valutazione nel loro complesso, si è registrato un miglioramento soggettivo apprezzabile, statisticamente significativo.

A ciò si deve aggiungere il miglioramento obiettivo, evidenziato strumentalmente (ecografia di controllo) per

quanto riguarda la patologia a carico del tendine d'Achille, e clinicamente, mediante valutazione dell'articolarietà. La quasi totalità dei pazienti dei Gruppi Spalla, Anca e Ginocchio, dopo le prime 3-4 somministrazioni, si sono espressi con stupore riguardo alla propria sensa-



**FIG. 9**  
Risultati dell'analisi dei dati raccolti mediante O.H.S. relativi alle patologie di anca.

lagene somministrato *in loco* (Collagen MDs), comprendono facilmente che la loro attenzione nei confronti della sintomatologia è fondamentale per il buon esito del trattamento, affinché i risultati siano duraturi.

– Un ulteriore aspetto positivo del trattamento con i Collagen MDs è l'efficacia piuttosto rapida che si ottiene sul dolore, anche e soprattutto in quei pazienti in terapia con anticoagulanti dicumarolici che non possono assumere FANS o Steroidi.

È stata rilevata – inoltre – una risposta positiva e piuttosto rapida anche nei casi che presentavano un corredo farmacologico importante, per patologie concomitanti.

Appare ovvio che in questa tipologia di pazienti è più che mai essenziale effettuare anche un drenaggio omotossicologico profondo (Galium-Heel®) per mirare ad un successo terapeutico.

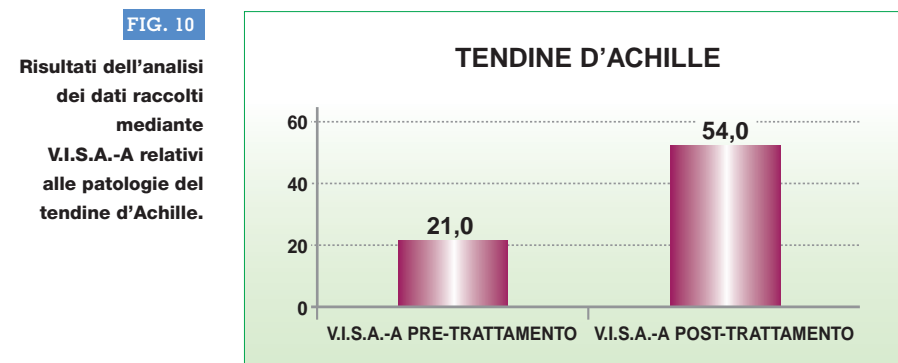
È importante sottolineare che, nella maggioranza dei casi oggetto di questo studio (...questa è la realtà della maggior parte dei pazienti che giungono all'osservazione del Fisiatra), il paziente era giunto alla nostra osservazione dopo almeno due mesi di tentativi di terapia farmacologica convenzionale (FANS, Steroidi, Paracetamolo) che non aveva prodotto alcun risultato stabile.

Pertanto il loro organismo era intossicato.

Le tossine da farmaci convenzionali anti-infiammatori si accumulano soprattutto nelle strutture dell'Apparato locomotore.

Infine, si sottolinea la totale assenza di effetti collaterali o di reazioni avverse.

– Pur in soggetti in trattamento farmacologico cronico importante (Steroidi, Ipo-glicemizzanti orali, Insulina, Anticoagulanti), la risposta positiva alla terapia è stata realizzata senza alcuna interferenza con le terapie croniche in atto. ■



**FIG. 10**  
Risultati dell'analisi dei dati raccolti mediante V.I.S.A.-A relativi alle patologie del tendine d'Achille.

zione di maggiore libertà articolare. Nel Gruppo Anca si sono raccolti i pazienti che maggiormente e più rapidamente hanno espresso la propria soddisfazione per il trattamento ricevuto.

Percentualmente il risultato migliore è stato conseguito nel Gruppo Achille: ciò è facilmente comprensibile dal momento che questo Gruppo era costituito da pazienti con l'età media più bassa ed in cui la patologia riconosceva un'etiologia da sovraccarico e non degenerativa.

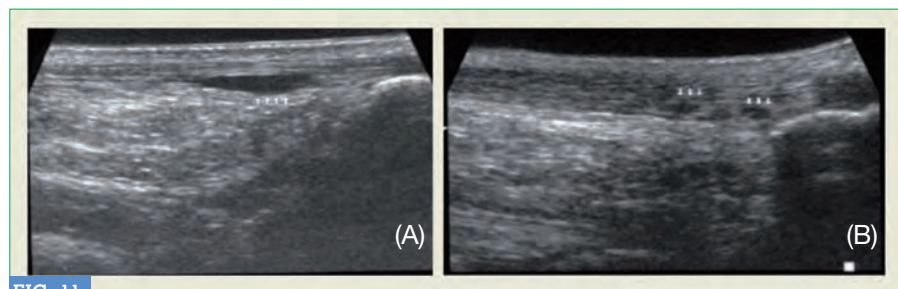
Ai componenti di questo Gruppo, così come ai componenti del Gruppo Spalla, non è stato proposto alcun percorso terapeutico di mantenimento.

Solo in due casi, entrambi appartenenti al Gruppo Spalla, si è reso necessario effettuare un'unica somministrazione aggiuntiva.

I pazienti dei Gruppi Anca, Ginocchio ed Arto Superiore (solo ed esclusivamente per i casi di rizoartrosi) sono tutt'ora in trattamento.

Per i primi 6 mesi viene effettuata una somministrazione mensile. Successivamente, se il quadro rimane in remissione stabilmente, le somministrazioni sono bimestrali e, successivamente, trimestrali.

I pazienti, dopo essere stati accuratamente informati sul ruolo svolto dal col-



**FIG. 11**  
(A) Tendine d'Achille in presenza di versamento nel peritendonio; (B) Il versamento non è più apprezzabile. Persiste un quadro di tendinosi cronica con alcune micro calcificazioni.



## Ringraziamenti

– Un particolare ringraziamento al **Prof. Giovanni Borsalino**, che, con la sua saggezza ed il suo spirito rassereneante, ha fornito preziosi consigli durante l'elaborazione dei dati esposti e la stesura del presente lavoro.

– Un ringraziamento al **Prof. Leonello Milani** e a **Guna Editore** per aver concesso la riproduzione delle immagini di Figg. 1, 2 e 3 (riferimento bibliografico 8).

## Bibliografia essenziale

- Borsalino G. – L'omotossicologia in ortopedia. Scuola di Omeopatia, Omotossicologia e Discipline Integrate - AIOT.
- Colombo B., Sinigaglia L. – Reumatologia. Ed. Cortina. Milano; **1989**.
- Lucherini T., Cecchi E., Schiavetti L. – Reumatismo cronico osteofitico. *in* Trattato di Reumatologia. Milano; **1954**.
- Mannoni A. et Al. – Epidemiological profile of symptomatic osteoarthritis in older adults: a population based study Dicomano, Italy. *Ann. Rheum. Dis.* 62:576-578; **2003**.
- Mariconti P., Milani L. – Terapia infiltrativa *low dose* nella tendinopatia degenerativa di caviglia in danzatori professionisti. *La Med. Biol.*, **2012/3**, 15-24.
- Mele G., Ottaviani M., Di Domenica F. – Il trattamento riabilitativo nell'acromioplastica secondo Neer in pazienti con lesione della cuffia dei rotatori. *Giorn. Ital. Med. Riab.* 1(IX):40-58; **1995**.
- Melegati G., Ottaviani M., Caserta A. – Il trattamento conservativo della sindrome da conflitto sub-acromiale: tecnica e risultati a breve termine. *Atti del XIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Artroscopia.* 119-121; **1997**.
- Milani L. – Un nuovo e raffinato trattamento iniettivo delle patologie algiche a carico dell'Apparato locomotore. Le proprietà *bio-scaffold* del collagene e suo utilizzo clinico. *La Med. Biol.*, **2010/3**; 3-15.
- Milani L. – I *Collagen Medical Devices* nel trattamento locale delle artro-reumopatie algiche. - Rassegna degli Studi Clinici e *Clinical Assessment* 2010-2012. **2013/2**, 1-18.
- Ottaviani M., Mele G., Di Domenica F. – La sindrome da *impingement*: trattamento riabilitativo. *Reum.* 47(3) suppl. N°2:248; **1995**.
- Ottaviani M., Mele G. – La rottura della cuffia dei rotatori: studio epidemiologico, clinico e diagnostico. *La Riabilitazione.* 31 (7): 17-24; **1998**.
- Posabella G. – Terapia della condropatia femoro-rotulea con MD Knee + Zeel® T veicolati con propulsione di O<sub>2</sub> vs nimesulide + condroitinsolfato. *La Med. Biol.*, **2011/3**, 3-11.
- Provenzano P.P., Vanderby Jr. R. – Collagen fibril morphology and organization: implications for force transmission in ligament and tendon. *Matrix Biology.* 25: 71-84; **2006**.
- Ruiu D.E. – Medical Device iniettabili a base di collagene. Stato dell'arte e *overview* degli studi clinici. *Advanced Therapies.* 1-30:3; **2012**.

N.d.R.

Le voci bibliografiche **5, 8, 9 e 12** sono consultabili su [www.medibio.it](http://www.medibio.it) → **La Medicina Biologica**

### Riferimento bibliografico

OTTAVIANI M. – Trattamento delle patologie articolari con *Collagen Medical Devices*.  
– Studio clinico su 257 pazienti.  
*La Med. Biol.*, **2014/3**; 11-21.

### autore

#### Dr.ssa Morena Ottaviani

– Specialista in Medicina Fisica e Riabilitazione  
– Esperto in Regolazione Biologica e Medicine Complementari  
– Diploma in Omeopatia, Omotossicologia e Discipline Integrate

C.M.R. - Centro Medico Riabilitativo  
Via Francolano, 121

I – 16030 Casarza Ligure (GE)



THERAPEUTICS

D. Feninno, A. Bonacina

## RIASSUNTO

Questo studio osservazionale propone una metodologia innovativa per la terapia del dolore osteo-articolare: la stretta successione di Mesoterapia con Collagen MD-Shoulder o Collagen MD-Knee e la CHELT Terapia (Laser ad Alta Energia e Crioterapia).

Singolarmente le due metodiche hanno un razionale definito con effetti biologici documentati; il lavoro descrive i risultati della loro applicazione ravvicinata su un campione di 40 pazienti controllati per un periodo di 4 mesi e divisi in 2 Gruppi per patologie di Spalla (20) e di Ginocchio (20).

Per le osservazioni avvenute in 3 tempi, T0, T1 (a 1 mese) e T2 (a 4 mesi), sono stati utilizzati 3 test: *Visual Analogue Scale (VAS)* per il dolore, *Simple Shoulder Test (SST)* oppure *Oxford Knee Score (OKS)* per la funzionalità articolare rispettivamente di Spalla e di Ginocchio.

L'analisi dei dati indica un sensibile miglioramento in tutti i parametri considerati: per quanto riguarda il dolore percepito e riportato in Scala VAS, esso migliora del 50% alla fine del primo mese di terapia (Spalla: 8,5 a T0; 4,55 a T1; 1,2 a T2; Ginocchio: 8,4 a T0; 4,65 a T1; 0,8 a T2); per quanto riguarda la funzionalità articolare, nel primo mese la Spalla migliora del 48% e il Ginocchio del 22% come dimostrato dalle scale funzionali SST (6,55 a T0; 3,65 a T1; 1,15 a T2) e OKS (32,6 a T0; 39,8 a T1; 46,05 a T2).

I risultati suggeriscono un approfondimento per la valutazione circa le interazioni tra i Collagen MDs e la Fotostimolazione con Laser e Crioterapia (CHELT).

## PAROLE CHIAVE

COLLAGEN MEDICAL DEVICES, MESOTERAPIA, CHELT, LASERTERAPIA, CRIOTERAPIA, DOLORE, SPALLA, GINOCCHIO

**SUMMARY:** This observational study proposes an innovative methodology for the treatment of osteo-articular pain, combining in close succession Mesotherapy with Collagen MD-Shoulder or Collagen MD-Knee and CHELT Therapy (High Energy Laser and Cryotherapy).

The two techniques individually have a defined rationale with documented biological effects; this study describes the results of their close application in 40 patients tested for a period of 4 months and divided into 2 Groups, Shoulder (20) and Knee (20), pathologies.

The observation occurred 3 times, at T0, at T1 (at 1 month) and at T2 (at 4 months), applying 3 tests: *Visual Analogue Scale (VAS)* for pain, *Simple Shoulder Test (SST)* or *Oxford Knee Score (OKS)* for the joint functionality of Shoulder and Knee, respectively.

The analysis of the data indicates a significant improvement in all parameters: perceived pain, reported in VAS, improves by 50% after the first month of therapy (Shoulder: 8.5 at T0; 4.55 at T1; 1.2 at T2; Knee: 8.4 at T0, 4.65 at T1; 0.8 at T2); joint functionality in the first month improves by 48% in Shoulder and by 22% in Knee, as shown by the functional scales SST (6.55 at T0; 3.65 at T1; 1.15 at T2) and OKS (32.6 at T0; 39.8 at T1; 46.05 at T2).

The results suggest further studies in order to evaluate the interactions between Collagen MDs injected via classical Mesotherapy and photostimulation with Laser and Cryotherapy (CHELT).

**KEY WORDS:** COLLAGEN MEDICAL DEVICES, MESOTHERAPY, CHELT, LASER THERAPY, CRYO THERAPY, PAIN, SHOULDER, KNEE

## ASSOCIAZIONE DI COLLAGEN MDs E CHELT TERAPIA NEL DOLORE OSTEO-ARTICOLARE DI SPALLA E DI GINOCCHIO

COLLAGEN MEDICAL DEVICES AND CHELT THERAPY IN SHOULDER AND KNEE OSTEO-ARTICULAR PAIN

### INTRODUZIONE

Il dolore osteo-articolare assorbe una percentuale considerevole delle richieste di accesso alla medicina di base; le diverse tipologie algiche che interessano la funzionalità della Spalla ne rappresentano, da sole, il 20% (1).

Scopo di questo studio osservazionale su un campione di **40 pazienti** è verificare come l'applicazione di **Collagen MD-Shoulder** o **Collagen MD-Knee** somministrati con tecnica mesoterapica classica, associata ad energie fisiche innovative (Laser ad Alta Energia e Crioterapia-CHELT) sia in grado di ridurre la sintomatologia algica acuta e cronica in

tempi brevi, oltre che verificare il miglioramento funzionale delle articolazioni di Spalla e di Ginocchio.

Questa metodologia si pone in alternativa innovativa alla terapia medica tradizionale con FANS ed antidolorifici di varia formulazione.

Karu (2) riporta che la Tecnologia Laser a scopo terapeutico può "essere considerata una medicina reale, attraverso la fotobiostimolazione dei tessuti patologici".

Secondo questa indicazione sembra corretto procedere per verificare l'efficacia di queste energie fisiche associate



alla Mesoterapia (3) con Collagen MDs per giungere alla guarigione attraverso la stimolazione delle capacità riparative senza effetti collaterali.

– È interessante considerare il maggior effetto biologico e curativo prodotto dall'applicazione combinata.

Per la valutazione oggettiva dei pazienti è stato somministrato un test di autovalutazione funzionale (*Oxford Knee Score - OKS* oppure *Simple Shoulder Test - SST*) (4,5) e la *Visual Analogue Scale (VAS)* (6), al Tempo 0 (inizio terapia), Tempo 1 (ad 1 mese) e Tempo 2 (a 4 mesi).

Lo studio evidenzia come la percezione del dolore, rilevata tramite scala VAS, migliori in tutti i casi fin dal primo mese di trattamento, e come l'associazione delle due metodiche riduca significativamente il dolore articolare, mantenendo ed implementando tale risultato senza ricadute, anche dopo 4 mesi dall'inizio di terapia.

I risultati suggeriscono ulteriori approfondimenti per la valutazione delle interazioni tra Collagen MDs e fotostimolazione CHELT.

## MATERIALI E METODI

L'arruolamento dei pazienti è avvenuto in un periodo di 6 mesi: dopo attenta valutazione, sono stati selezionati **20 casi** con dolore di **Spalla** (età media 60 anni, range 42-78, 9 M e 11 F) e **20 casi** con dolore al **Ginocchio** (età media 52 anni, range 20-75, 13 M e 7 F), in pazienti con acuzie o cronicità monoarticolare e senza esiti traumatici recenti.

I trattamenti hanno riguardato la maggior parte delle patologie osteo-articolari di Spalla e di Ginocchio.

– Il campione è volutamente disomogeneo per età e patologie considerate, poiché lo studio aveva un intento descrittivo degli effetti della terapia effettuata su dolore e funzionalità articolare.

I pazienti sono stati preventivamente informati sul trattamento cui sarebbero stati sottoposti, nonché sull'esigenza di prestare la massima attenzione circa l'evoluzione della sintomatologia, elemento fondamentale per il buon esito sia del trattamento, sia della sperimentazione clinica.

I pazienti – inoltre – sono stati rassicurati sul fatto che il trattamento fosse indolore e privo di effetti collaterali.

A tutti i pazienti è stato somministrato un test di autovalutazione funzionale (*Oxford Knee Score - OKS* oppure *Simple Shoulder Test - SST*) e la Scala VAS al T0 ad inizio terapia, T1 ad 1 mese e T2 a 4 mesi.

Ad ogni seduta di mesoterapia è stato somministrato **Collagen MD-Shoulder** (Spalla) o **Collagen MD-Knee** (Ginocchio) con siringa 2,5 cc., ago 13 mm x 30 G., seguendo le vie di accesso classiche di Spalla e di Ginocchio, così come descritto da Pistor (vedi oltre).

TAB. 1

Pazienti Spalla:  
VAS e SST (*Simple Shoulder Test*)  
al T0 - T1 - T2.

– Riepilogo dei dati.

	Paziente	Età	Genere	VAS			SST		
				T0	T1	T2	T0	T1	T2
1	D.M.	52	F	8	4	0	4	2	1
2	Z.F.	62	M	8	3	0	4	1	0
3	C.G.	42	F	8	4	1	2	1	0
4	E.S.	64	M	10	5	2	6	5	1
5	L.M.	51	F	9	6	3	8	6	4
6	P.D.	70	F	10	8	7	8	5	3
7	V.A.	61	F	9	6	1	10	5	1
8	S.P.F.	78	M	10	5	2	10	6	2
9	C.A.	57	F	8	5	1	7	4	1
10	T.I.	71	F	8	3	0	8	3	0
11	B.S.	68	M	7	3	0	7	3	0
12	V.L.	45	M	7	5	1	6	3	1
13	B.F.	67	M	10	5	0	5	3	0
14	P.C.	78	F	10	5	2	10	5	3
15	P.C.	76	F	9	2	0	6	3	1
16	C.L.	42	M	7	4	0	6	4	0
17	C.R.	63	F	8	5	2	5	3	2
18	F.P.	44	M	7	3	0	5	3	0
19	R.G.B.	58	M	9	6	0	8	5	1
20	L.P.	54	F	8	4	2	6	3	2
	<b>MEDIA SEMPLICE</b>	<b>60,15</b>	<b>RATIO M:F = 9:11</b>	<b>8,5</b>	<b>4,55</b>	<b>1,2</b>	<b>6,55</b>	<b>3,65</b>	<b>1,15</b>



	Paziente	Età	Genere	VAS			OKS		
				T0	T1	T2	T0	T1	T2
1	L.L.	68	M	10	6	2	31	40	46
2	L.M.	68	F	8	5	2	38	42	46
3	T.I.	71	F	10	5	0	21	38	47
4	C.F.	30	M	8	4	0	35	42	48
5	G.T.	48	F	7	4	0	39	43	48
6	C.M.	43	F	8	4	1	33	40	45
7	G.M.	75	F	8	6	2	40	43	45
8	V.L.	65	M	9	6	2	26	31	41
9	A.G.	30	M	7	5	1	38	42	46
10	B.P.	20	M	9	4	0	29	39	46
11	M.F.	32	M	9	4	0	30	40	48
12	B.S.	70	M	9	7	3	32	34	40
13	P.G.	66	M	10	5	0	28	35	48
14	P.P.	57	M	8	5	0	34	40	47
15	O.F.	58	F	9	4	1	32	40	45
16	F.P.	44	M	7	3	0	35	43	48
17	S.R.	51	F	10	5	1	31	41	46
18	T.C.	60	M	8	6	1	33	38	45
19	M.C.	51	M	7	3	0	34	42	48
20	C.F.	32	M	7	2	0	33	43	48
	<b>MEDIA SEMPLICE</b>	<b>51,95</b>	<b>RATIO M:F = 13:7</b>	<b>8,4</b>	<b>4,65</b>	<b>0,8</b>	<b>32,6</b>	<b>39,8</b>	<b>46,05</b>

TAB. 2

Pazienti Ginocchio: VAS e OKS (Oxford Knee Score) al T0 - T1 - T2.

- Riepilogo dei dati.

Dopo ogni applicazione di Collagen MDs è seguita un'applicazione di CHELT, seguendo la dosimetria consigliata per le patologie in fase subacuta: Crioterapia per 2 minuti, Laser Yag ad Alta Energia in modalità super-pulsata antalgica, Crioterapia per 2 minuti, Laser ad Alta Energia in modalità continua biostimolante, Crioterapia per 2 minuti.

Il ciclo completo di terapia è costituito da 6-10 sedute mono- o bisettimanali distribuite in 4-6 settimane.

I risultati sono esposti in TAB. 1 per i pazienti sofferenti di patologie di Spalla e in TAB. 2 per i pazienti sofferenti di patologie di Ginocchio.

### MESOTERAPIA

La Mesoterapia è una tecnica di somministrazione dei farmaci per via intraepidermica, intradermica superficiale e profonda, sottocutanea o ipodermica (7).

La standardizzazione e diffusione di questa metodica è avvenuta grazie al medico francese Michel Pistor a partire dal 1952 (8).

La Mesoterapia è "un metodo per avvicinare la terapia al luogo della patologia" (8).

Semplice nella concezione, la Mesoterapia richiede una formazione adeguata per essere eseguita efficacemente (9).

Il vantaggio di questa tecnica consiste nell'utilizzo di dosi ridotte di principio attivo, dosi che diffondono nei tessuti sottostanti l'inoculazione e che persistono per un tempo maggiore rispetto alla via di somministrazione intramuscolare, con vantaggi quali: **1)** effetto prolungato nel tempo; **2)** ridotto coinvolgimento di altri organi; **3)** riduzione del rischio di eventi avversi o effetti collaterali (10).

– I campi di applicazione sono prevalentemente le patologie osteo-articolari e degenerative.

La Mesoterapia ha un ruolo adiuvante; ad esempio nei casi di dolore moderato contribuisce a ridurre il fabbisogno di farmaci per via sistemica.

Per alcune delle indicazioni sopra riportate vi sono dati clinici significativi a supporto dell'efficacia di alcuni protocolli di trattamento, per altre i dati sono meno significativi.

Queste sono le ragioni per cui la Società Italiana di Mesoterapia, attiva dal 1975, sta rivedendo i criteri di esecuzione della tecnica allo scopo di emanare raccomandazioni aggiornate sulle varie aree di applicazione. La stessa Società raccomanda di effettuare questa terapia solo dopo un corretto inquadramento clinico del paziente e dopo avere ottenuto il consenso informato al trattamento (11). In Italia la mesoterapia è considerata "atto medico".

– Nel 1987 l'Académie Française de Médecine ha riconosciuto la Mesoterapia.



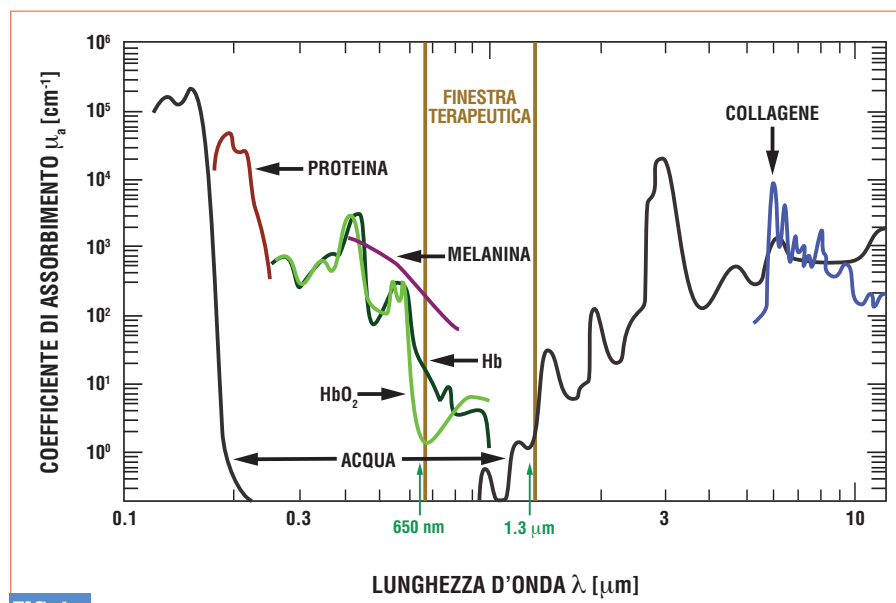


FIG. 1

Spettro d'assorbimento ottico di vari componenti tissutali nel range di frequenze da ultraviolette ad infrarosse.

- Da: The Warren Research Group, Duke University, Trinity College of Arts & Sciences-USA.

pia come parte della medicina tradizionale ed in molti Paesi europei, negli USA e in Sudamerica questa tecnica è divenuta di applicazione pressoché routinaria.

### CHELT TERAPIA

CHELT è acronimo di *Cryo High Energy Laser Therapy*, metodica terapeutica sviluppatasi a partire dagli anni '90 del secolo scorso con recenti sperimentazioni presso Il Policlinico di Bari (12).

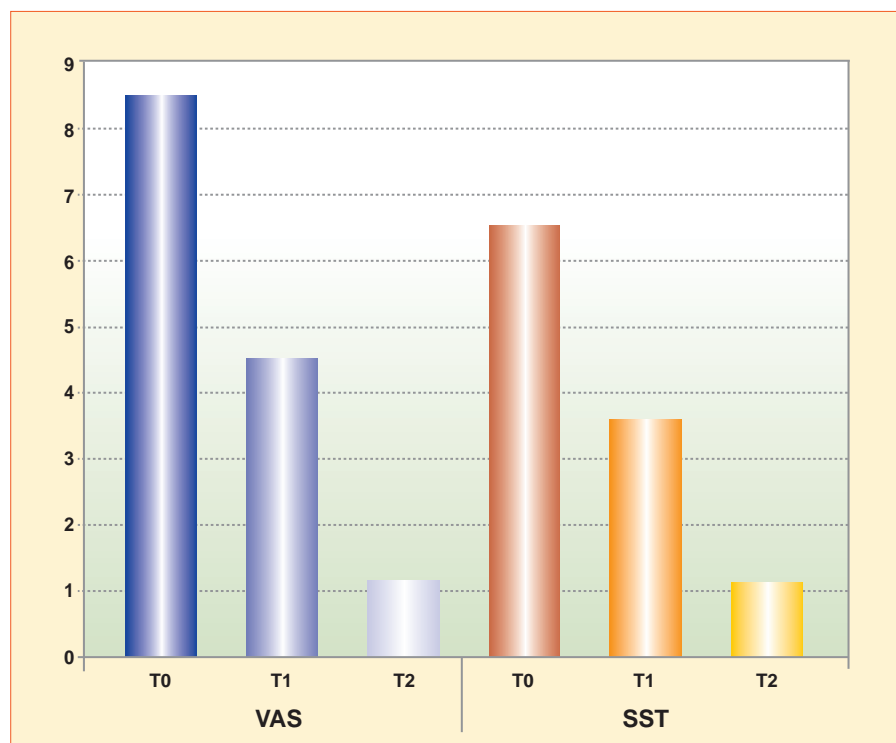
Il razionale della metodologia è la biostimolazione dei tessuti patologici con applicazione di Laser ad Alta Energia e Crioterapia con flussi di aria secca fredda a -30° C, seguendo sequenze standardizzate con tempi e potenze secondo la profondità del tessuto da trattare e lo stadio acuto o cronico della patologia.

L'associazione della Laserterapia con la Crioterapia ha prodotto la CHELT, attualmente realizzata attraverso la tecnologia sviluppata da Mectronic Medicale - Bergamo (13).

- I fenomeni di interazione del raggio Laser con i tessuti biologici stimolano i processi di proliferazione cellulare e vengono definiti come foto-bio-modulazione (14).

Le azioni terapeutiche dell'energia Laser prodotte dall'interazione profonda tra radiazione e noxa sono molteplici: **1)** effetto antalgico con *disattivazione* dei nocicettori periferici (15,16); **2)** effetto di modulazione dell'inflammazione ed incremento delle attività metaboliche cellulari (17,18); **3)** effetto biostimolante con rimodellamento dei tessuti per aumento dei processi energetici cellulari (19).

TAB. 3



Potenza e lunghezza d'onda del Laser sono le caratteristiche tecniche che definiscono la penetrazione della quantità di energia efficace per attivare riposte biologiche nella zona bersaglio (frequentemente localizzata ad alcuni centimetri sotto il piano cutaneo), grazie alla presenza di recettori cellulari-cromofori sensibili alla radiazione ed alla foto-stimolazione (20,21,22).

Nella nostra sperimentazione è stato utilizzato un Laser a mono frequenza, 1064 nm e ad alta energia, sorgente con maggiore densità di energia somministrata grazie alla minor dispersione di energia somministrata (*scattering*), come evidenziato nella Figura comparativa tra le diverse frequenze terapeutiche e la loro penetranza nei tessuti (FIG. 1).



La maggior potenza di uscita è direttamente correlata alla quantità di energia irradiata ai tessuti dal fascio biostimolante, *high intensity laser* (23).

- Il termine "Crioterapia" indica un trattamento di raffreddamento esogeno mirato. Le temperature cutanee superficiali raggiunte durante il trasferimento di energia negativa (raffreddamento) si collocano tra i 2° C ed i 15° C.

Il flusso di aria fredda secca della Crioterapia permette di agire velocemente su edema e dolore: flussi d'aria forti con tempi d'azione brevi producono analgesia immediata per lo *shock* termico provocato; flussi deboli con tempi prolungati agiscono su edema ed infiammazione tissutale per effetto sul microcircolo locale (24).

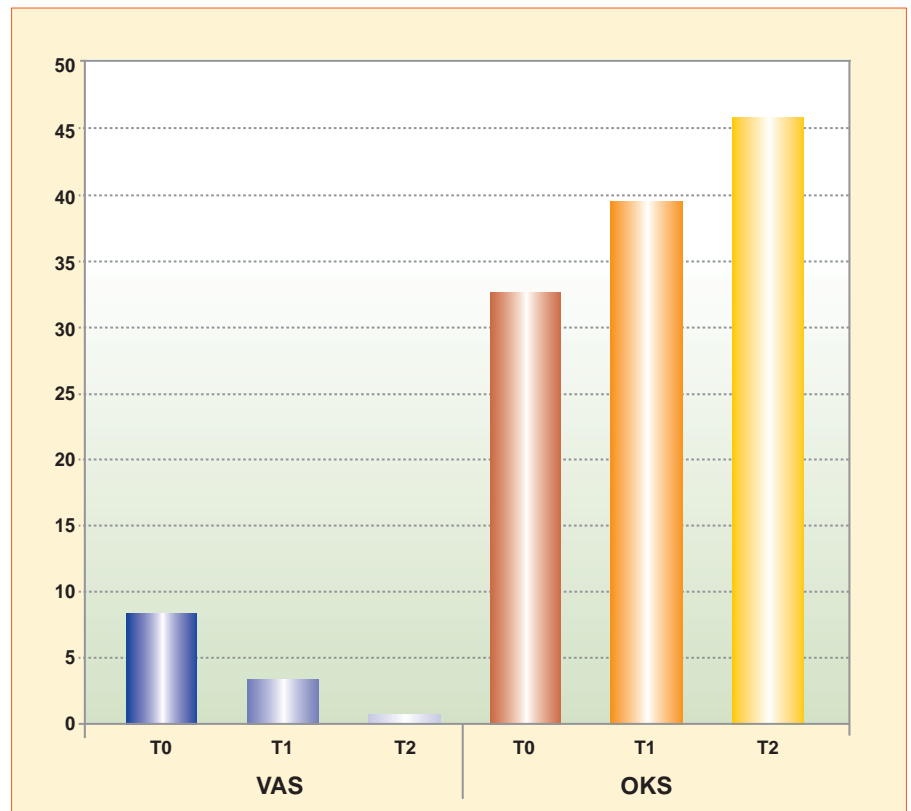
L'aria fredda veicolata dalla Crioterapia agisce da vettore per il Laser: la vasocostrizione riduce l'edema e consente un maggior assorbimento di energia.

La Crioterapia è stata utilizzata con flussi e tempi medi prima, dopo e durante le applicazioni Laser, con intento di favorire il drenaggio dei tessuti ed attivare ulteriormente il metabolismo cellulare (25,26).

► Questo è il razionale metodologico che giustifica l'applicazione CHELT dopo ogni seduta di Mesoterapia con i Collagen Medical Devices (Guna Laboratori, Milano): attivazione dei processi metabolici a livello cellulare e del microcircolo con l'apporto di energie fisiche (frequenze - fotoni - termiche) per velocizzare l'azione del collagene ed ottimizzare il suo assorbimento.

## RISULTATI E DISCUSSIONE

I risultati sono stati raccolti nella Tabella dati per ogni paziente e successivamente nelle due Tabelle comprendenti le rilevazioni di pazienti con patologie di Spalla (TAB. 1) e di Ginocchio (TAB. 2), evidenziando i valori di VAS e Scale di valutazione funzionale SST oppure OKS a T0 (momento della valutazione inizia-



TAB. 4

le), a T1 (dopo 1 mese) e a T2 (dopo 4 mesi dall'inizio del trattamento).

È stata effettuata la media semplice dei dati ottenuti da cui sono derivati gli istogrammi per Spalla (TAB. 3) e per Ginocchio (TAB. 4), grazie ai quali è visualizzato l'andamento nel tempo dei valori.

Lo studio evidenzia come la percezione soggettiva del dolore, registrata tramite Scala VAS, migliori sensibilmente in tutti i casi fin dal primo mese di trattamento, come anche migliora la funzionalità articolare (SST o OKS) in concomitanza con la riduzione del dolore percepito.

Si rileva come l'associazione delle due metodiche riduca mediamente il dolore del 50% entro il primo mese di trattamento, come definito dall'autovalutazione con la Scala VAS (Spalla: 8,5 a T0; 4,55 a T1; 1,2 a T2; Ginocchio: 8,4 a T0; 4,65 a T1; 0,8 a T2) mantenendo ed implementando tale risultato senza ricadute anche dopo 4 mesi dal primo trattamento (mediamente dopo 2,5 mesi dopo il primo trattamento).

Il risultato è significativo anche per quanto riguarda il miglioramento della funzionalità articolare nel primo mese.

## CONCLUSIONI

I risultati raggiunti sono positivi e stimolanti ulteriori ricerche.

La terapia somministrata, Collagen MD-Shoulder e Collagen MD-Knee iniettati con tecnica mesoterapica classica in contestualità con la CHELT, offre sicuramente alcuni vantaggi:

- 1) rapidità di efficacia antalgica;
- 2) ripresa funzionale;
- 3) assenza di effetti collaterali;
- 4) buona *compliance* dei pazienti.

– I risultati terapeutici ottenuti, in assenza di somministrazione di corticosteroidi e/o di analgesici locali o sistemici, suggeriscono un approfondimento per la opportuna valutazione circa le interazioni tra i Collagen Medical Devices e la Fotostimolazione con Laser Yag e Crioterapia (CHELT). ■



## Bibliografia

1. Broadhurst N.A., Barton C.A., Yelland L.N., Martin D.K., Beilby J.J. – Managing shoulder pain in general practice - The value of academic detailing. *Aust Fam Physician* **2006**; 35 (9):751-2.
2. Karu T. – Is It Time to Consider Photobiomodulation as a Drug Equivalent Photomed and Laser Surg. **2013** May. 31(5): 189-191.
3. Maggiori S. – Manuale di intradermoterapia distrettuale. La mesoterapia in Italia. EMSI Ed.; **2004**.
4. Insall J.N., Dorr L.D., Scott R.D., Scott W.N. – Rationale of the Knee Society clinical rating system. *Clin Orthop Relat Res.* **1989** Nov; (248):13-4.
5. Godfrey J., Hamman R., Lowenstein S., Briggs K. – Reliability, validity, and responsiveness of the simple shoulder test: psychometric properties by age and injury type. *Journal Shoulder Elbow Surgery* **2007**; 16(3):260-7.
6. Myles P.S., Troedel S., Boquest M., Reeves M. – The pain visual analog scale: is it linear or non-linear? *Anesth Analg.* **1999**; 89:1517-1520.
7. Mammuccari M., Gatti A., Maggiori E. – Mesotherapy, definition, rationale and clinical role: a consensus report from the Italian Society of Mesotherapy. *European Rev Medicine Pharmacology Sci.* 15 (6):682-94; **2011**.
8. Miltedo J.P., Marcelli S. – Manuale di mesoterapia. Ed. Minerva Medica; **1990**.
9. Pistor M. – La Mésothérapie. Une conception nouvelle de la thérapeutique. Ed. Maloine, Paris; **1967**.
10. Mammuccari M., Maggiori E., Lazzari M. – Should the General Practitioner Consider Mesotherapy (Intradermal Therapy) to Manage Localized Pain? *Pain Therapy* 5 (1):123-6; **2016**.
11. Italia E., De Bellis M. – Manuale di Omeo-Mesoterapia. Guna Editore, Milano; **2013**.
12. Notarnicola A., Maccagnano G., Tafuri S., Forcignano M.I., Panella A., Moretti B. – CHELT therapy in the treatment of chronic insertional Achilles tendinopathy. *Lasers Med Sci.* 29(3):1217-1225; **2014**.
13. Mectronic Medica Bergamo – Manuale operativo CHELT Therapy; **2012**.
14. Tsukya K., Kawatani M., Takeshige C., Matsumoto I. – Laser irradiation abates neuronal responses to nociceptive stimulation of rat-paw skin. *Brain Res Bull.* 34:369-374; **1994**.
15. Nicolau R.A., Martinez M.S., Rigau J., Tomàs J. – Neurotransmitter release changes induced by low power 830 nm diode laser irradiation on the neuromuscular junctions of the mouse. *Lasers Surg Med.* 35:236-241; **2004**.
16. Stigli -Rogoznica N., Stamenkovi D., Frlan-Vrgoc L., Avancini-Dobrovi V., Vrbani T.S. – Analgesic effect of high intensity laser therapy in knee osteoarthritis. *Coll Antropol.* 35 (Suppl 2):183-185; **2011**.
17. Chow R.T., Johnson M.I., Lopes-Martins R.A., Bjordal J.M. – Efficacy of low-level laser therapy in the management of neck pain: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo or active-treatment controlled trials. *Lancet* 374(9705):1897-1908; **2009**.
18. Santamato A., Solfrizzi V., Panza F., Tondi G., Frisardi V., Leggin B.G., Ranieri M., Fiore P. – Short-term effects of high-intensity laser therapy versus ultrasound therapy in the treatment of people with subacromial impingement syndrome: a randomized clinical trial. *Phys Ther.* 89 (7):643-652; **2009**.
19. Marcos R.L. et Al. – Low-level laser therapy in collagenase-induced Achilles tendinitis in rats: analyses of biochemical and biomechanical aspects. *J Orthop Res.* 30(12):1945-1951; **2012**.
20. Zati A., Valent A. – Physical therapy: new technologies in rehabilitation medicine (translated into English). Edizioni Minerva Med. 162-185; **2006**.
21. Waynant R., Tata D.B. – Proceedings of Light-Activated Tissue Regeneration and Therapy. Springer Science 76; **2008**.
22. Goralczyk K., Szymanska J., Łukowicz M., Drela E. – Effect of Laser Therapy on endothelial cells culture. *Lasers Med.Sci*; **2014**.
23. Notarnicola A., Maccagnano G., Tafuri S., Forcignano M.I., Panella A., Moretti B. – High level laser therapy for treatment of lower back pain: clinical efficacy and comparison different wavelengths. *J Biol Require Homeost Agents* 30(4):1157-1164; **2016**.
24. Hirvonen H.E., Mikkelsson M.K., Kautiainen H., Pohjolainen T.H., Leirisalo-Repo M. – Effectiveness of different cryotherapies on pain and disease activity in active rheumatoid arthritis. A randomised single blinded controlled trial. *Clin Exp Rheumatol.* 24(3):295-301; **2006**.
25. Knobloch K., Grasemann R., Spies M., Vogt P.M. – Midportion achilles tendon microcirculation after intermittent combined cryotherapy and compression compared with cryotherapy alone: a randomized trial. *Am J Sports Med.* 36(11):2128-2138; **2008**.
26. Torres R., Silva F., Pedrosa V., Ferreira J. – The Acute Effect of Cryotherapy on Muscle Strength and Shoulder Proprioception. *Journal Sport Rehabilitation* 11:1-24; **2016**.

### Riferimento bibliografico

FENINNO D., BONACINA A. – Associazione di Collagen MDs e CHELT terapia nel dolore osteo-articolare di Spalla e di Ginocchio. *La Med. Biol.*, **2017/2**; 37-42.

### Primo autore

**Dr. Donato Feninno**  
– Medico Sportivo, Osteopata  
Piazza San Vittore, 22  
I – 24040 Bottanuco (BG)



THERAPEUTICS

G. Posabella

## RIASSUNTO

Scopo dello studio è valutare l'efficacia del trattamento con una nuova metodica, la propulsione di O<sub>2</sub> ad alta pressione (2,5 atm) allo scopo di veicolare MD-KNEE + Zeel® T in pazienti con condropatia femoro-rotulea *versus* controlli trattati con nimesulide + condroitinsolfato.

– Ai pazienti (40, divisi in 2 Gruppi omogenei) è stato somministrato un questionario volto a registrare il grado di inabilità conseguente alla condropatia; è stato adottato l'indice WOMAC per la scala del dolore, della funzionalità e della rigidità dell'arto inferiore e l'Indice di Lequesne per la limitazione funzionale.

– Le valutazioni sono state effettuate prima dell'inizio del trattamento e a 1, 2, 3, 6 e 12 settimane dalla prima somministrazione.

La veicolazione di MD-KNEE + Zeel® T è stata effettuata con la propulsione di O<sub>2</sub> puro (98%) alla pressione di 2,5 atm, per mezzo di un manipolo appoggiato alla cute, una volta a settimana per 12 settimane consecutive *vs* la somministrazione giornaliera *per os* di nimesulide + condroitinsolfato.

I risultati sono stati valutati statisticamente con il t di Student e sono risultati significativi con  $p < 0,0001$  sia con la scala WOMAC, sia con l'Indice di Lequesne.

– Nel Gruppo trattato con propulsione di O<sub>2</sub> + MD-KNEE + Zeel® T si registra una più rilevante riduzione del punteggio WOMAC e dell'indice di Lequesne, la totale assenza di effetti collaterali, il basso costo di trattamento rispetto al Gruppo trattato con farmaci convenzionali *per os*.

**PAROLE CHIAVE** CONDROPATIA FEMORO-ROTULEA, MD-KNEE, ZEEL® T, NIMESULIDE, CONDROPROTETTORI, FISIATRIA, ORTOPEDIA

**SUMMARY:** The aim of this study is to evaluate the effectiveness of the treatment with a new method, the propulsion of high pressure O<sub>2</sub> (2.5 atm) to transmit MD-KNEE + Zeel® T in patients with patello-femoral chondropathy *vs* controls receiving nimesulide + chondroitinsulphate.

– 40 patients (divided into 2 Groups) were administered 2 questionnaires to record the degree of disability resulting from the chondropathy; it has been adopted the

## TERAPIA DELLA CONDROPATIA FEMORO-ROTULEA CON MD-KNEE + ZEEL® T VEICOLATI CON PROPULSIONE DI O<sub>2</sub> VS NIMESULIDE + CONDROITINSOLFATO

*PATELLO-FEMORAL CHONDROPATHY TREATED WITH MD-KNEE + ZEEL® T TRANSMITTED WITH O<sub>2</sub> VS NIMESULIDE + CHONDROITIN SULPHATE*

### INTRODUZIONE

Le condropatie sono definite genericamente come una sofferenza del tessuto cartilagineo.

– La condropatia femoro-rotulea è una patologia articolare ad eziopatogenesi meccanica microtraumatica reiterata (FIG. 1).

La cartilagine articolare è formata da un tessuto connettivo elastico che riveste le estremità dei capi articolari, caratterizzato da notevole resistenza alla pressione ed alla trazione.

– Una biomeccanica articolare scorretta, con il ripetersi di fenomeni microtraumatici, può ingenerare la sofferen-

WOMAC Index for the pain scale, function and stiffness of lower limbs and the Lequesne Index concerning the functional limitation.

The evaluation was performed before treatment and after 1, 2, 3, 6 and 12 weeks since the first administration.

The conveyance of MD-KNEE + Zeel® T was performed with the propulsion of O<sub>2</sub> (98%), 2.5 atm pressure, supported by a device leaned on the skin, once a week for 12 weeks *vs* a daily oral administration of nimesulide + chondroitin.

– The results were evaluated with t Student and are statistically significant at  $p < 0.0001$ , both with the WOMAC index of pain, stiffness

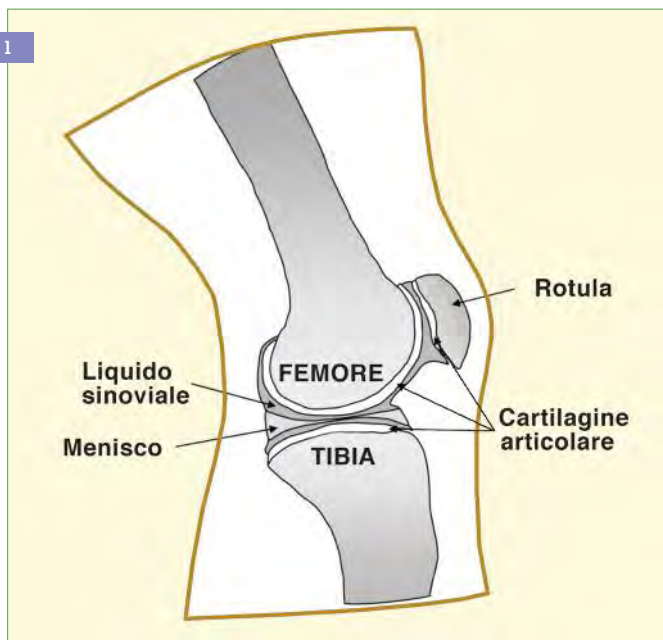
and joint function and with the scale, that assesses the Lequesne algo-functional index in patients receiving O<sub>2</sub> + MD-KNEE + Zeel® T. It is noteworthy the absolute lack of side effects in the Group treated with O<sub>2</sub> infusion + low dose medication + medical device in addition to the low cost of treatment if compared to that of the Group treated with oral conventional medications.

**KEY WORDS:** PATELLO-FEMORAL CHONDROPATHY, MD-KNEE, ZEEL® T, NIMESULIDE, CHONDROPROTECTORS, PHYSIATRICALS, ORTHOPAEDICS



FIG. 1

**Anatomia schematica del ginocchio, norma laterale.**  
 - Per condromalacia rotulea si intende la sofferenza della cartilagine della rotula.  
 Raramente si giunge all'ulcerazione della cartilagine con esposizione dell'osso sottostante.



za della cartilagine della troclea femorale e della rotula.

La funzione della cartilagine è simile a quella di un *cuscinetto ammortizzatore* che protegge i normali rapporti articolari e permette il movimento (FIG. 2).

- Per facilitare ulteriormente lo scorrimento senza attriti, l'articolazione produce il liquido sinoviale a prevalente funzione lubrificante.

Una cartilagine sana permette lo scorrimento reciproco delle superfici articolari ed è in grado di ammortizzare bene il carico durante i movimenti.

- La condromalacia rotulea si presenta anatomo-patologicamente come una sofferenza della cartilagine della rotula e della troclea femorale che si

affronta sulla rotula.

Più frequentemente la cartilagine colpita è quella del compartimento laterale.

Le lesioni variano secondo la gravità della lesione cartilaginea (FIG. 3).

- Frequentemente i pazienti sofferenti di questa patologia presentano alterazioni della biomeccanica articolare: l'**angolo Q** del ginocchio (angolo tra femore e tibia) è più aperto medialmente, tendente al valgismo; la tibia è atteggiata in extrarotazione; può essere presente una tensione eccessiva dei mm. ischio-crurali, che provoca forze di impatto maggiori tra troclea e rotula; quest'ultima può essere (anatomicamente) "alta" (*tendine del quadricipite retratto*) o "bassa" (*tendine rotuleo retratto*).

Un'area comune di mal allineamento intrinseco è l'orientamento del *tendine rotuleo* in relazione al meccanismo degli estensori, definito come angolo Q (FIG. 4).

Quest'angolo esprime la relazione tra la tuberosità tibiale ant. e la spina iliaca ant. sup.; esso si determina - in direzione distale - dall'intersezione di un segmento tracciato dalla spina iliaca ant. sup. al centro della rotula con un segmento che unisce la tuberosità tibiale ant. al centro della rotula.

- L'angolo Q è normalmente inferiore a 10° nel maschio e a 15° nella femmina. Il limite superiore di un angolo Q normale è compreso tra 13° e 15°.

Un angolo Q > 15° può dipendere dall'aumento dell'antiversione del femore, dalla torsione tibiale esterna e dalla lateralizzazione della tuberosità tibiale ant. che determina un aumento delle forze lateralizzanti la rotula durante la contrazione muscolare, secondo "la legge del valgo".

- È necessario menzionare il concetto di angolo Q "statico" ed angolo Q "dinamico". In questo caso un m. vasto mediale - componente obliqua (VMO) ipotonico può trasformare un angolo Q statico rientrante nei valori normali in un angolo Q dinamico predisponente alla patologia femoro-rotulea.

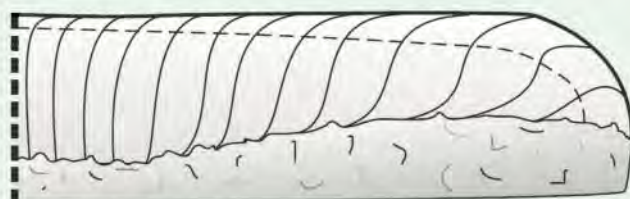
La diminuzione dell'angolo Q non provoca la possibile lussazione mediale della rotula, ma è responsabile dell'aumento delle forze di compressione sul compartimento tibio-femorale mediale, attraverso un incremento dell'orientamento in varo dell'articolazione del ginocchio e conseguente progressivo danneggiamento del compartimento articolare mediale.

Occorre ricordare che la cartilagine articolare, in senso generale, ritrova più facilmente la propria forma originale dopo sforzi intensi, ma temporalmente limitati.

Al contrario, dopo sforzi di minor intensità prolungati nel tempo (ad es. sport di *endurance* o di grande *endurance*), la cartilagine evidenzia una marcata sofferenza meccanica.

Centrale → Mediale → Periferica

Soglia di profondità media



Osso subcondrale

FIG. 2

Schema dell'architettura normale delle fibre collagene.

- Sono indicate le lamine sec. la posizione nell'articolazione.

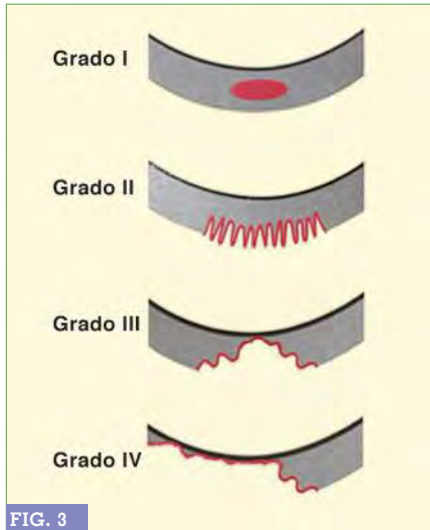


FIG. 3

L'antiversione femorale è un segno clinico che compare quando la rotazione interna della diafisi femorale porta il solco femorale mediale rispetto alla tuberosità tibiale ant. ed il *tendine rotuleo* più lateralmente rispetto alla rotula, aumentando – così – la forza vettoriale laterale che si esercita su di essa durante la contrazione del m. quadricipite.

Un altro fattore intrinseco è rappresentato dalla lassità del quadrante antero-mediale della rotula (sia statico, sia dinamico).

La stabilità rotulea statica è garantita dai legamenti femoro-rotulei che circondano il tessuto capsulare.

La diminuita stabilità statica mediale, accompagnata da un'eccessiva tensione del compartimento laterale (retinacolo, fascia aponeurotica ileo-tibiale), può portare ad eccessiva tensione da parte delle strutture.

– Questo mal allineamento è definito come “sindrome da iperpressione laterale” ed è radiologicamente evidenziabile a 30° di flessione del ginocchio.

Per quanto riguarda la componente dinamica, il mal allineamento rotuleo può essere la risultante di una meccanica patologica del VMO (iposviluppo, affezioni displasiche, atrofia post lesionale).

Il VMO, infatti, garantisce la stabilizzazione dinamica dell'articolazione fe-

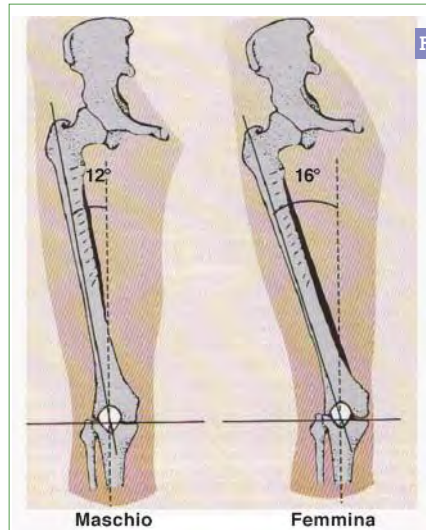


FIG. 4

La misurazione dell'angolo Q permette di valutare l'allineamento del sistema estensore dell'arto inferiore.

– Nel ginocchio mal allineato il suo valore aumenta o diminuisce rispetto ai valori normali, che differiscono leggermente nei due sessi.

Un aumentato valgismo del ginocchio comporta un aumento dell'angolo Q.

moro-rotulea (è l'unico stabilizzatore dinamico mediale).

– La sua inserzione è al III prossimale della rotula con un angolo di 55° rispetto all'asse verticale della stessa.

► La sua azione peculiare è quella di controbilanciare il m. vasto laterale (VL) durante la contrazione e di provvedere al tensionamento dei legamenti.

In condizioni patologiche il VMO non raggiunge il III superiore o la metà della rotula, e la sua linea d'azione è più verticale e – quindi – meno efficace.

La combinazione di queste anomalie compromette la funzione stabilizzante mediale del VMO.

Test EMG sui muscoli del ginocchio sanno evidenziare che il rapporto tra le attività del VMO e del VL è di 1:1 e che quella del VMO è di tipo tonico.

Test eseguiti sul ginocchio che presenta sindrome femoro-rotulea evidenzia-

no un rapporto VMO/VL < 1:1 e che l'attività del VMO è di tipo fasico; questo può essere il risultato di una perdita di asimmetria del m. quadricipite (un versamento di 20-30 ml può inibire il VMO, mentre uno di 50-60 ml può inibire l'attività del VL) con conseguente slittamento laterale della rotula.

Anche la retrazione o l'ipertonica permanente del m. retto femorale può provocare un'iperpressione rotulea a partire da 30° di flessione, determinando anche il basculamento anteriore del bacino; in questo caso i mm. ischio-crurali si allungano, diminuiscono il freno verticale femoro-tibiale favorendo – così – la traslazione anteriore della tibia che aggrava il sovraccarico rotuleo.

– Un'importante retrazione dei mm. ischio-crurali può determinare un ginocchio flesso con disarmonia rotatoria.

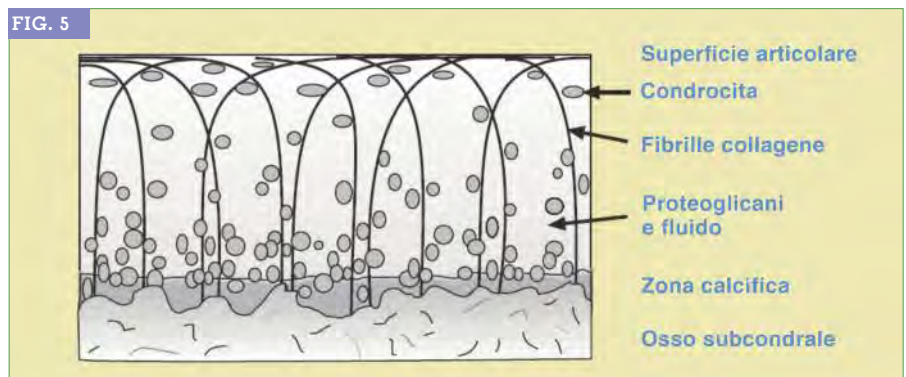


FIG. 5



TAB. 1

WOMAC Arto inferiore – DOLORE
<p><b>Quanto dolore ha:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Camminando?</li> <li>● Salendo o scendendo le scale?</li> <li>● A letto, di notte?</li> <li>● Alzandosi da e sedendosi su una sedia?</li> <li>● Stando in piedi?</li> </ul>

## LA CARTILAGINE DEL GINOCCHIO CONSUMATA

L'espressione clinica dell'osteoartrosi si manifesta con sintomatologia varia; l'evoluzione è lenta e poco prevedibile. I sintomi clinici dell'osteoartrosi sono: dolore osteoarticolare, rigidità articolare, crepitii, deformazione articolare, limitazioni funzionali.

### Stati dolorosi

- si manifestano alla deambulazione, salendo e scendendo le scale;
- aumentano con lo sforzo, accompagnati da rigidità mattutina di breve durata.

### Stati infiammatori

- talora di grado marcato, con recrudescenza notturna;
- presenza di versamento articolare, a volte abbondante.

Nella concezione più attuale l'osteoartrosi viene distinta dal fisiologico invecchiamento della cartilagine e definita come vera e propria malattia il cui *primum movens* è rappresentato da un'alterazione metabolica del condrocita.

La condropatia femoro-rotulea è costituita da un insieme di alterazioni morfofunzionali che determinano l'insorgenza di una gonalgia anteriore.

– Dal punto di vista eziopatogenetico le alterazioni alla base di questa patologia sono essenzialmente riconducibili ad un mal allineamento, oppure ad una displasia della rotula e/o della troclea femorale.

Oltre ai fattori di natura anatomica e biomeccanica, vi sono una serie di fattori funzionali che, se si determinano nell'individuo "predisposto", possono provocare l'insorgenza o l'aggravamento della sintomatologia (età, peso corporeo, professione, attività sportiva, etc.).

Le lesioni e il dolore alle strutture del ginocchio sono molto comuni nella popolazione perchè la rotula è interposta

## WOMAC Arto inferiore – RIGIDITÀ

TAB. 2

### Qual è il grado di rigidità della sua articolazione:

- Alzandosi la mattina?
- Quando si muove dopo essere stato seduto, a letto o a riposo durante la giornata?

► Si comprende – quindi – come la maggior parte delle sindromi rotulee siano la conseguenza di una **disfunzionalità del sistema estensore** e, più in generale, delle strutture muscoloscheletriche, che devono essere corrette con trattamento riabilitativo o chirurgico.

La rotula, durante i movimenti di flesso-estensione del ginocchio, scorre all'interno della troclea femorale (*trecking* rotuleo): in estensione scorre verso l'alto, in flessione verso il basso.

Si ricorda brevemente che la cartilagine è composta da una parte fluida (che dona la capacità di assorbire i traumi) e da una parte solida (che ne aumenta la resistenza).

– I tessuti cartilaginei sono connettivi in cui la matrice extracellulare (ECM) è notevolmente densa, compatta e consistente, tanto da imprigionare al proprio interno i condrociti (FIG. 5).

Questi, entro le *nicchie* che li ospitano, possono andare incontro a 1 o 2 mitosi *max*, per cui – spesso – si osservano piccoli gruppi (gruppi isogeni) di 2, 3 o 4 condrociti.

– Il componente più rappresentativo della cartilagine è il condroitinsolfato, le cui molecole sono stabilmente legate da numerosi ponti Zolfo.

– La cartilagine **non è vascolarizzata**, per cui le cellule possono effettuare gli scambi metabolici solo per diffusione attraverso la ECM.

TAB. 3

WOMAC Arto inferiore – FUNZIONALITÀ
<p><b>Quanta difficoltà ha:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Scendendo le scale?</li> <li>● Salendo le scale?</li> <li>● Alzandosi da una sedia?</li> <li>● Stando in piedi?</li> <li>● Piegandosi in avanti?</li> <li>● Camminando su un terreno piano?</li> <li>● Entrando/uscendo dall'auto?</li> <li>● Svolgendo le usuali occupazioni?</li> <li>● Infilandosi le calze?</li> <li>● Scendendo dal letto?</li> <li>● Stendendosi sul letto?</li> <li>● Entrando/uscendo dalla vasca da bagno?</li> <li>● Svolgere le pulizie quotidiane?</li> </ul>



nel sistema degli estensori e sottoposta a grandi forze durante l'attività motoria. – Le strutture che possono essere associate al dolore ed alla instabilità femoro-rotulea comprendono:

- 1) i muscoli
- 2) il tendine rotuleo
- 3) la rotula (e suoi rapporti con il solco femorale)
- 4) i legamenti femoro-rotuleo e menisco-rotuleo
- 5) i cuscinetti adiposi (regioni infrarotulee e soprarotulee)
- 6) le borse delle regioni sovrarotulee e pararotulee
- 7) la membrana sinoviale e la capsula nella porzione antero-mediale ed antero-laterale dell'articolazione.

Il dolore localizzato all'articolazione femoro-rotulea è di frequente riscontro clinico e richiede la valutazione di vari elementi: allineamento anatomico; sistema di stabilizzazione statica e dinamica; livello di attività per determinare il carico articolare meccanico.

Il mal allineamento dell'articolazione femoro-rotulea può esitare in uno spostamento rotuleo laterale, associabile a sublussazione, lussazione o ad entrambe.

L'instabilità rotulea può essere classificata in III diversi gradi:

#### **I grado: lateralizzazione rotulea.**

Per aumento dell'**angolo Q**, durante la contrazione della muscolatura estensoria, si viene a creare una piccola area di contatto tra la superficie articolare rotulea e quella trocleare.

– La conseguenza di questa situazione provoca una sindrome da iperpressione laterale.

#### **II grado: accentuata inclinazione della rotula o sublussazione della rotula.**

Nel caso di eccessiva inclinazione rotulea si verifica un ispessimento ed una retrazione del retinacolo laterale associato ad ispessimento capsulare.

– Questa situazione determina, durante la flessione del ginocchio, un'inclinazione rotulea che esita in un'iperpressione laterale. Nei casi più gravi si assiste ad una vera e propria sublussazione

### INDICE FUNZIONALE DI LEQUESNE

TAB. 4

#### • **Dolore al ginocchio:**

A) Notturmo

Nessuno/ Secondo i movimenti / Anche stando immobile

B) Blocco mattutino

<1 min. / 1-15 min. / >15 min.

C) Stando in piedi o camminando in discesa per mezz'ora

No / Sì.

D) Camminando

No/Dopo una certa distanza / Immediatamente e

progressivamente

E) Alzandosi dalla sedia senza aiutarsi con le braccia

No / Sì / >15 min.

#### • **Massima lunghezza di marcia:**

Nessuna limitazione / Limitata, < 1 km / Circa 1 km (circa

15 min.) / 500-900 mt (8-15 min.) / 300-500 mt / 100-300 mt /

<100 mt / Con bastone o grucciona / Con due bastoni o grucce

#### • **Difficoltà nella vita quotidiana:**

Per salire un piano / Per scendere un piano / Per

accovacciarsi / Per camminare su un piano irregolare

laterale della rotula, generalmente provocata da una brusca contrazione del m. quadricipite a ginocchio esteso.

– Sublussazioni recidivanti causano, nel lungo periodo, una seria sofferenza della cartilagine rotulea e trocleare.

#### **III grado: lussazione della rotula.**

Condizione che porta a grave e progressiva sofferenza della cartilagine articolare.

### OBIETTIVO DELLO STUDIO

– Obiettivo di questo studio clinico controllato, randomizzato è la valutazione della risposta clinica alla somministrazione di FANS + un protettore della cartilagine *versus* MD (*Medical Device*) - KNEE + Zeel® T veicolati con la propulsione di O<sub>2</sub> in due Gruppi omogenei di pazienti affetti da condropatia femoro-rotulea.

### MATERIALI E METODI

Diversi studi clinici pubblicati sull'O<sub>2</sub> iperbarico hanno dimostrato i benefici di questo trattamento in diverse patologie della ECM.

La O<sub>2</sub> terapia iperbarica viene utilizzata come supporto e come azione anti-infiammatoria nella/e/nel ostiomielite, ferite ed ulcere necrotizzate, fasciti necrotiche, gangrena, piodermosi, ulcere cutanee, piede diabetico, psoriasi ed acne purulenta (1).

L'effetto della terapia topica dell'O<sub>2</sub> iperbarico è dovuto alla stimolazione dell'azione chemiotattica, della fagocitosi, della proliferazione dei fibroblasti e della neosintesi di collagene (soprattutto tipo I e tipo III), della proliferazione epiteliale e rimodellamento finale con processi a cascata (2).

L'O<sub>2</sub> presente nell'atmosfera penetra gli strati superficiali della cute fino alla profondità *max* di 0,25 – 0,40 mm, mentre l'O<sub>2</sub> trasportato dal flusso ematico ha minor influenza sugli strati più superficiali (3, 4).

– Uno studio *in vivo* [modello animale (suino adulto)] di Atrux-Tallau *et Al.* (5) ha evidenziato come l'O<sub>2</sub> raggiunga il derma, attraverso:

- 1) **penetrazione** (captazione);
- 2) **permeazione**.

La O<sub>2</sub> terapia iperbarica non riduce la vitalità dei neutrofili e le funzioni come la degranolazione e la fagocitosi; la lisi





ossidativa in risposta ai chemoattrattori rimane inalterata (6).

► **20 pazienti** randomizzati (**Gruppo A:** 15 M, 5 F) hanno ricevuto giornalmente **nimesulide + condroitina solfato**;

► **20 pazienti** randomizzati (**Gruppo B:** 15 M, 5 F) hanno ricevuto una somministrazione settimanale di **MD-KNEE** (Guna Laboratori, Milano) + **Zeel® T** (-Heel, Baden Baden-D), veicolati con propulsione di O<sub>2</sub>.

A tutti i pazienti sono state rese note le finalità e le modalità dello studio ed è stato richiesto il consenso informato scritto.

– All'atto dell'inclusione, a tutti i pazienti sono stati somministrati 2 questionari volti a definire il grado di inabilità conseguente alla condropatia.

Sono stati utilizzati la Scala **WOMAC** (*Western Ontario and Mc Master Universities Osteoarthritis Index*) per il dolore, la rigidità e la funzionalità degli arti inferiori (TABB. 1, 2, 3) e l'Indice di **Lequesne** per la limitazione funzionale (TAB. 4).

– Il WOMAC è probabilmente il test di riferimento per la valutazione dei risultati del trattamento delle patologie del ginocchio. Ciascun *item* WOMAC prevede 5 possibili risposte (da "nessuno" a "molto forte").

L'Indice di Lequesne assegna un punteggio ad ogni risposta prevista fino ad un totale che viene registrato e che rappresenta il valore di riferimento per la valutazione successiva.

Tali valutazioni sono state effettuate **prima** dell'inizio del trattamento e a **1, 2, 3, 6 e 12 settimane**.

L'analisi statistica è stata effettuata con il t di Student.

– Ogni paziente è stato sottoposto ad esame clinico per la valutazione della rispondenza ai criteri per **condropatia femoro rotulea**.

Ogni paziente, all'inclusione, ha esibito Rx recenti delle articolazioni.

– Queste sono state classificate sec. la Scala di Kellgren-Lawrence.

La Scala descrive 4 stadi 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.

– Lo studio include pazienti affetti da condropatia femoro rotulea documentata clinicamente e radiograficamente in Stadio I, II o III sec. Kellgren-Lawrence.

I pazienti inclusi nello studio non riferivano precedenti interventi chirurgici al ginocchio, nè patologie reumatiche o auto-immunitarie documentate pregresse o in corso.

– I 20 pazienti del **Gruppo A** hanno ricevuto nimesulide bustine 100 mg + gattosaminglucuronoglicano solfato sale sodico 400 mg (Condral®) una volta al giorno *per os*.

– I 20 pazienti del **Gruppo B** hanno ricevuto **Zeel® T** 1 fiala + **MD-KNEE** 1 fiala applicati sulla cute del ginocchio, con propulsione di O<sub>2</sub>.

I pazienti sono stati trattati 1 volta/settimana, dopo accurata disinfezione cutanea (alcol o soluzione antisettica a base iodica).

La tecnica di propulsione con O<sub>2</sub> puro (98%) è stata eseguita con un'apparecchiatura che concentra l'O<sub>2</sub> dall'aria ambientale (filtri di zeolite) e che – tramite un compressore – eroga O<sub>2</sub> alla pressione di 2,5 atm, tramite un manopolo appoggiato sulla cute (MAYA Beauty Engineering, Oxyendoderma Medica).

– Il paziente è stato adagiato in posizione supina con il ginocchio interessato lievemente flesso grazie ad un cu-

scinetto popliteo; sono stati applicati sulla zona da trattare MD-KNEE + Zeel® T miscelati tra loro e con una soluzione sierica neutra.

– Subito dopo è stato erogato O<sub>2</sub> a 2,5 atm x 20 minuti.

• Il **Gruppo A** (nimesulide + condroitinsolfato) è composto da 15 M e 5 F di età media di 46,9 anni (*min* 28, *max* 65), con Deviazione Standard (DS) 11,8; media del BMI di 25,4 con DS 2,45.

È stata calcolata anche la massa grassa media, pari al 20,32 % con DS 7,04, valutando la circonferenza del collo, dell'addome e, nelle femmine, anche dei fianchi.

– Il punteggio WOMAC medio pre-trattamento era di **59 punti** (*min* 34, *max* 80), in una scala da 0 a 96.

– L'Indice algo-disfunzionale di Lequesne medio era di **18 punti** (*min* 12, *max* 22) in una scala da 0 a 24.

Il ginocchio interessato era il dx in 15 casi, il sn in 5.

• Il **Gruppo B** (MD-KNEE + Zeel® T + propulsione di O<sub>2</sub>) è composto anch'esso da 15 M e 5 F di età media di 49,4 anni (*min* 31, *max* 66) con DS 9,1; media del BMI di 24,4 con DS 2,4.

È stata calcolata anche la massa grassa media, pari al 26,11 % con DS 17,8, valutando la circonferenza del collo, dell'addome e, nelle femmine, anche dei fianchi.

– Il punteggio WOMAC medio pre-trattamento era di **58 punti** (*min* 42, *max* 89).

– L'Indice algo-disfunzionale di Lequesne medio era di **18 punti** (*min* 12, *max* 22).

Il ginocchio interessato era il dx in 10 casi, il sn in 10.

## RISULTATI

Tutti i pazienti hanno concluso il periodo di trattamento prefissato.

I risultati sono riportati secondo il Gruppo di appartenenza dei pazienti (A; B) ai **5 follow-up** eseguiti a distanza di **1, 2, 3, 6 e 12 settimane** dalla prima somministrazione.



• Dopo la **prima** settimana: i pazienti di entrambi i Gruppi hanno mostrato una **riduzione** del punteggio totale WOMAC rispetto al punteggio “basale”, non statisticamente significativa.

– Il punteggio medio dei pazienti del Gruppo A è stato di **54 punti WOMAC** (*min 30, max 78*),  $p < 0,374$ .  
 – Il punteggio medio dei pazienti del Gruppo B è stato di **50 punti WOMAC** (*min 34, max 74*),  $p < 0,087$ .

• **Seconda** settimana: i pazienti di entrambi i Gruppi hanno mostrato una **riduzione** del punteggio WOMAC totale rispetto al punteggio precedente.  
 – Il punteggio medio dei pazienti del Gruppo A è stato di **53 punti WOMAC**

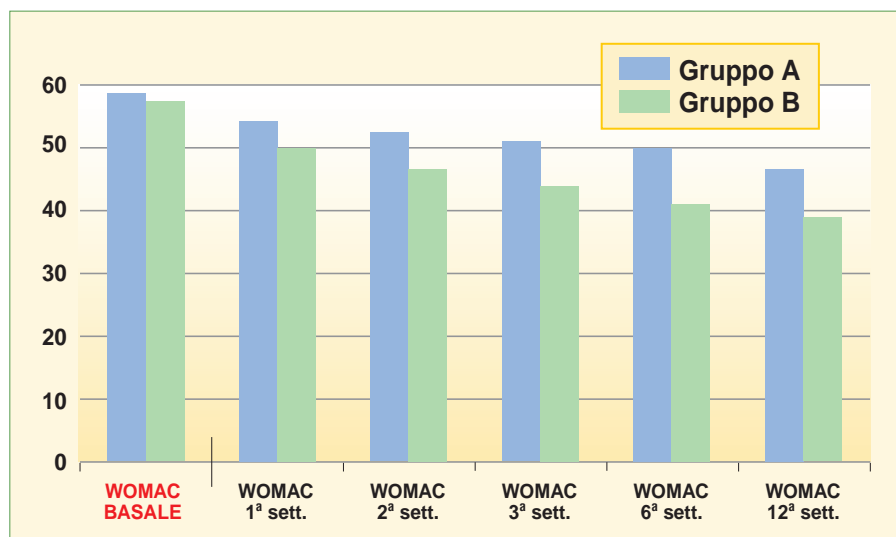
WOMAC BASALE	WOMAC 1 <sup>a</sup> settimana	WOMAC 2 <sup>a</sup> settimana	WOMAC 3 <sup>a</sup> settimana	WOMAC 6 <sup>a</sup> settimana	WOMAC 12 <sup>a</sup> settimana
36	30	30	30	34	34
34	30	30	30	32	34
66	54	54	50	52	48
34	30	30	32	34	34
72	68	64	64	66	55
68	62	62	58	60	54
68	62	64	62	60	56
68	62	60	60	60	50
70	68	60	58	52	48
68	60	58	50	50	46
68	60	58	54	50	46
70	68	60	54	54	46
66	60	60	58	60	48
39	34	34	34	32	32
70	70	68	66	66	64
80	78	76	74	72	70
36	34	34	34	30	32
34	30	34	34	34	32
48	44	40	40	42	42
78	74	70	70	68	66
<b>58,65</b>	<b>53,9</b>	<b>52,3</b>	<b>50,6</b>	<b>50,4</b>	<b>46,85</b>
<b>16,68</b>	<b>16,74</b>	<b>15,29</b>	<b>14,29</b>	<b>13,80</b>	<b>11,69</b>
<b>p</b>	<b>0,374401</b>	<b>0,217196</b>	<b>0,109516</b>	<b>0,096581</b>	<b>0,013509</b>

TAB. 5

**Gruppo A**  
 – WOMAC analitico (valutazione basale ed alla 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup>, 6<sup>a</sup> e 12<sup>a</sup> settimana dall’inizio della terapia).

TAB. 6  
**Gruppo B**  
 – WOMAC analitico (valutazione basale, ed alla 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup>, 6<sup>a</sup> e 12<sup>a</sup> settimana dall’inizio della terapia).

WOMAC BASALE	WOMAC 1 <sup>a</sup> settimana	WOMAC 2 <sup>a</sup> settimana	WOMAC 3 <sup>a</sup> settimana	WOMAC 6 <sup>a</sup> settimana	WOMAC 12 <sup>a</sup> settimana
42	38	38	36	34	28
46	38	34	30	36	32
64	60	48	48	52	44
44	38	38	36	34	36
89	74	68	66	68	60
60	60	56	50	44	46
46	44	44	42	40	40
42	40	34	34	30	28
86	72	68	66	64	60
46	36	30	30	28	24
46	38	40	42	38	34
80	74	68	60	54	50
77	70	60	52	45	38
76	60	60	58	54	50
64	49	45	40	34	34
49	38	34	30	24	24
42	34	34	34	30	32
50	42	42	40	34	34
68	60	60	58	50	52
52	34	34	36	34	32
<b>58</b>	<b>49,95</b>	<b>46,75</b>	<b>44,4</b>	<b>41,35</b>	<b>38,9</b>
<b>15,91</b>	<b>14,63</b>	<b>13,17</b>	<b>12,03</b>	<b>12,14</b>	<b>10,98</b>
<b>p</b>	<b>0,086603</b>	<b>0,01551837</b>	<b>0,00317</b>	<b>0,0004773</b>	<b>0,00005</b>



TAB. 7 Differenze progressive del WOMAC medio nei 2 Gruppi di pazienti (A; B).

(min 30, max 78),  $p < 0,217$ .

– Il punteggio medio dei pazienti del Gruppo B è stato di **47 punti** WOMAC (min 30, max 68),  $p < 0,0047$ .

- **Terza** settimana: i pazienti di entrambi i Gruppi hanno mostrato una riduzione nel punteggio totale WOMAC rispetto al punteggio precedente.

– Il punteggio medio dei pazienti del Gruppo A è stato di **51 punti** WOMAC (min 30, max 74),  $p < 0,0109$ .

– Il punteggio medio dei pazienti del Gruppo B è stato di **44 punti** WOMAC (min 30, max 66),  $p < 0,0031$ .

- **Sesta** settimana: tra la 3ª e la 6ª settimana dal primo trattamento, non si è verificata alcuna variazione del punteggio medio WOMAC dei pazienti del Gruppo A, mentre il punteggio medio

WOMAC nei pazienti del Gruppo B è statisticamente significativo per diminuzione del dolore, rigidità e funzionalità.

– Il punteggio medio dei pazienti del Gruppo A è stato di **50 punti** WOMAC (min 32, max 72),  $p < 0,097$ .

– Il punteggio medio dei pazienti del Gruppo B è stato di **41 punti** WOMAC (min 30, max 68),  $p < 0,0004$ .

La differenza è statisticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

- **Dodicesima** settimana: l'ultimo *follow-up* effettuato ha mostrato che il punteggio medio WOMAC dei pazienti del Gruppo A è di **47 punti** (min 32, max 70),  $p < 0,014$ .

– Il punteggio medio WOMAC dei pazienti del Gruppo B è ulteriormente diminuito a **39 punti** (min 24, max 60),  $p < 0,0001$ .

La differenza tra i 2 Gruppi sperimentali è statisticamente significativa ( $p < 0.001$ ) (TAB. 5, 6, 7).

Per quanto riguarda l'Indice algo-disfunzionale di Lequesne i pazienti del Gruppo A sono passati da **18 a 15 punti**; i pazienti del Gruppo B da **17 a 10 punti** (TAB. 8, 9).

## CONCLUSIONI

Il trattamento conservativo della condropatia femoro-rotulea ha un *background* ben documentato in letteratura scientifica degli ultimi cinquant'anni.

L'utilizzo di FANS, di cortisonici e di condroprotettori è comune in medicina convenzionale.

Il meccanismo d'azione dei corticosteroidi è ben chiarito: inibizione della sintesi delle prostaglandine, diminuzione dell'attività delle collagenasi e riduzione della produzione di IL-1, TNF $\alpha$  e varie proteasi che aggrediscono la cartilagine.

– I FANS ed i cortisonici agiscono solo sulla sintomatologia algica.

L'uso dei condroprotettori dovrebbe avere lo scopo di ripristinare la naturale omeostasi reologica e metabolica dell'articolazione interessata dal processo artrosico, migliorando l'effetto protettivo, lubrificante e "shock-absorbing" del liquido sinoviale.

– Entrambi i Gruppi (A; B) hanno mostrato un consistente miglioramento della componente algica e della limi-

14	12	20	15	22	16	18	16	18	20	18	20	20	14	20	22	14	19	18	22	<b>Media</b>	<b>DS</b>	
10	10	15	14	15	11	14	15	18	18	18	15	14	11	18	18	14	18	18	22	<b>17,9</b>	<b>2,99</b>	
																					<b>Media</b>	<b>DS</b>
																					<b>15,3</b>	<b>3,21</b>

TAB. 8 Gruppo A - Punteggio Lequesne prima e dopo 12 settimane di trattamento.

12	15	19	14	20	18	16	15	20	16	16	20	22	19	18	22	18	14	15	12	<b>Media</b>	<b>DS</b>	
9	8	12	10	12	12	11	10	10	11	11	10	12	12	10	12	10	8	8	10	<b>17,05</b>	<b>3,00</b>	
																					<b>Media</b>	<b>DS</b>
																					<b>10,4</b>	<b>1,39</b>

TAB. 9 Gruppo B - Punteggio Lequesne prima e dopo 12 settimane di trattamento.



tazione funzionale legata al processo gonartrosico nell'arco delle 12 settimane considerate.

– I dati mostrano che il miglioramento del quadro clinico-funzionale è **più immediato** nei pazienti trattati con O<sub>2</sub> al 98% veicolato a 2,5 atm + MD-KNEE + ZEEL® T: infatti i pazienti del Gruppo B hanno registrato una **diminuzione del punteggio medio WOMAC più rilevante** dal punto di vista statistico nel/nella dolore articolare, rigidità e funzionalità rispetto ai pazienti del Gruppo A trattati con nimesulide + condroprotettore.

– La totale assenza di effetti collaterali registrata nei pazienti del Gruppo B e l'utilizzo di una terapia non invasiva, non dolorosa e molto agevole (un solo trattamento/settimana) ha consentito una migliore accettazione ed una spesa economica sicuramente più vantaggiosa. ■

- Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M., Bannwarth B., Bijlsma J.W., Dieppe P., Gunther K., Hauselmann H., Herrero-Beaumont G., Kaklamanis P., Lohmander S., Leeb B., Lequesne M., Mazieres B., Martin-Mola E., Pavelka K., Pendleton A., Punzi L., Serni U., Swoboda B., Verbruggen G., Zimmerman-Gorska I., Dougados M. – EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* **2003** Dec;62(12):1145-55.
- 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.
- Mow V.C., Kuei S.C., Lai W.M., Armstrong C.G. – Biphasic creep and stress relaxation of articular cartilage in compression? Theory and experiments. *J Biomech Eng.* **1980**, 102: 73-84.
- Rich K. – Transcutaneous oxygen measurements: implications for nursing. *J Vasc Nurs* **2001**; 19: 55-61.
- The Chondrocyte Cytoskeleton in Mature Articular Cartilage: Structure and Distribution of Actin, Tubulin, and Vimentin Filaments. Langelier E., Suetterlin R., Hoemann C.D., Aebi U., Buschmann M.D. – *J Histochem Cytochem* **2000** 48: 1307.
- Ysart G.E., Mason R.M. – Responses of articular cartilage explant cultures to different oxygen tensions. *Biochim Biophys Acta* 1221: 15-20. (**1994**).
- Zhou S., Cui Z., Urban J.P. – Factors influencing the oxygen concentration gradient from the synovial surface of articular cartilage to the cartilage-bone interface: a modeling study. (**2004**) *Arthritis Rheumatism* 50: 3915-3924.

**Testo elaborato dalla Tesi per il conseguimento del Diploma di medico esperto in Omeopatia, Omotossicologia e Discipline Integrate, discussa dall'autore a Milano il 28 giugno 2011.**  
– Relatore: Prof. Leonello Milani.

## Bibliografia

- Heng M.C.Y. – Topical hyperbaric oxygen for problem skin wounds. *J Dermatol Surg Oncol*, **1993**; 19: 784-93.
- Fermor B., Christensen S.E., Youn I., Cernanec J.M., Davies C.M., Weinberg J.B. – Oxygen, nitric oxide and articular cartilage. Vol. 13. **2007**, 56-65.
- Fuchs J., Thiele J. – The role of oxygen in cutaneous photodynamic therapy. *Free Radic Biol Med* **1998**; 24: 835-847.
- Evans N.T., Naylor P.F., Rowlinson G. – Diffusion of oxygen through the mouse ear. *Br J Dermatol*, **1981**; 105: 45-56.
- Atrux-Tallau N., Lee T.H.B., Denis K., Padois H., Zahouani M., Haftek F., Falson F., Pirot D. – Simultaneous Characterization of Oxygen Transport into and through Porcine Skin Exposed to Oxygen-Saturated Water. *Skin Pharmacol Physiol* **2009**; 22:210-217.
- Stephen R., Thom J. – Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. *Appl Physiol* 106: 988-995, **2009** [Kellogg DL Jr, Zhao JL, Coey U, Green JV].

### Sono stati inoltre consultati:

- Eifert-Mangine, M. et Al. – Patellar tendinitis in the recreational athlete. *Sports Med. Rehab. Series*, 11:1359, **1992**.
- Gurdol F., Cimsit M., Oner-Lyidogan Y., Kocak H., Sengun S., Yalcinkaya-Demirsoz – Collagen Synthesis, Nitric Oxide and Asymmetric Dimethylarginine in Diabetic Subjects Undergoing Hyperbaric Oxygen Therapy. *S Physiol. Res.* 59: 423-429, **2010**.

## Riferimento bibliografico

POSABELLA G. – Terapia della condropatia femoro-rotulea con MD-KNEE + Zeel® T veicolati con propulsione di O<sub>2</sub> vs nimesulide + condroitinsolfato. *La Med. Biol.*, **2011**/3; 3-11.

## Indirizzo dell'autore

### Dr. Giovanni Posabella

– Specialista in Medicina dello Sport  
– Professore a contratto c/o la Facoltà di Scienze motorie - Università de L'Aquila

Via Augusto Murri, 41  
I – 40137 Bologna



M. Ottaviani

## RIASSUNTO

Il collagene è la principale proteina strutturale extracellulare presente nei Tessuti connettivo ed osseo della maggior parte degli animali. Nell'uomo la sua sintesi inizia a diminuire mediamente intorno al 50° anno di età, con la conseguente evoluzione verso quadri di degenerazione cartilaginea e tendinea e l'inevitabile sviluppo di artrosi e tendinopatie. Dal momento che queste forme degenerative sono assai frequenti e sfociano spesso in quadri sintomatologici le cui principali caratteristiche sono dolore e rigidità articolare, ben si comprende l'importanza di poter disporre di strumenti terapeutici che consentano al medico non solo di limitare questa evoluzione degenerativa, ma anche, in determinati casi, di indurre la regressione di tali processi.

Questo lavoro nasce dall'osservazione di 257 pazienti affetti da patologie articolari e tendinee di frequente riscontro nella pratica clinica, tutti trattati mediante la somministrazione intra- e peri-articolare esclusivamente con i *Collagen Medical Devices*.

I dati sono stati rilevati attraverso Questionari di autovalutazione validati dall'O.M.S. che hanno consentito di evidenziare una significativa efficacia di questi presidi nel circoscrivere i problemi di degenerazione articolare e tendinea.

## PAROLE CHIAVE

**COLLAGEN MEDICAL DEVICE, COLLAGENE, ARTROSI, TENDINOPATIA, DOLORE**

**SUMMARY:** Collagen is the main extracellular structural protein which is to be found in Connective Tissue and Bone Tissue of most animals. In humans aged about 50 years its synthesis begins to reduce, with the consequent cartilage and tendon degeneration and the unavoidable development of osteoarthritis and tendonitis.

Since these degenerative pathologies are very frequent and evolve in pain and joint stiffness, it is of extreme importance to have tools helping the Medical Doctors not only to limit this degenerative evolution, but also, in certain cases, to induce its regression.

This study was conducted on 257 patients with joint and tendon disorders (Impingement Syndrome, Shoulder Tendinopathy, Hip Arthritis, Knee Arthritis, Rizoartrosis, Achilles Tendinopathy) frequently reflected in clinical evidence, such as pain and joint stiffness; they were all treated exclusively with local injections of Collagen Medical Devices. The data were collected through self-assessment Scales, validated by W.H.O., and the results have underlined a significant usefulness of the Collagen MD in containing the problems of degeneration of the articular Apparatus.

**KEY WORDS:** COLLAGEN MEDICAL DEVICE, COLLAGEN, OSTEOARTHRITIS, TENDON DEGENERATION, PAIN

## TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE ARTICOLARI CON COLLAGEN MEDICAL DEVICES – STUDIO CLINICO SU 257 PAZIENTI

### TREATMENT OF THE ARTICULAR PATHOLOGIES WITH COLLAGEN MEDICAL DEVICES

#### – CLINICAL STUDY IN 257 PATIENTS

#### INTRODUZIONE

Il collagene è una glicoproteina caratterizzata da una struttura in cui si ripete un **modulo base** semplice: più molecole di collagene si uniscono a formare una fibrilla collagene; questa unione avviene con la modalità di "slittamento" di ogni singola molecola su quella superiore pari ad  $\frac{1}{4}$  della propria lunghezza.

Si viene così a costituire una sorta di *muro* in cui i singoli mattoni costitutivi sono sfasati tra loro in modo da produrre una notevole resistenza sia nei confronti delle forze tangenziali incidenti, sia nei confronti delle forze perpendicolari incidenti (FIG. 1).

– Questa caratteristica disposizione fornisce alla struttura collagenica una notevole robustezza in termini di **resisten-**

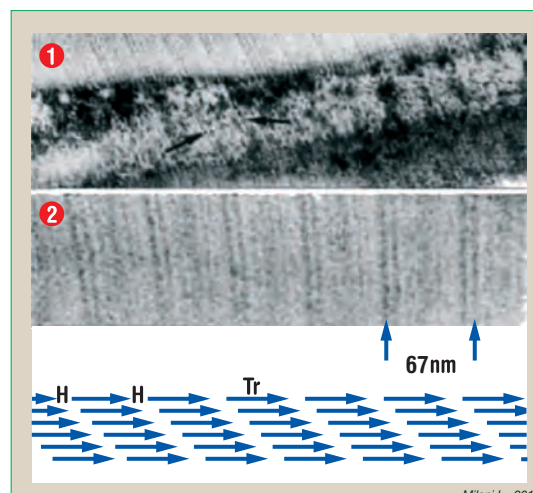


FIG. 1

**Struttura del collagene.**

**1: Zuccheri legati al collagene.**

**Correlazione dello zucchero (precipitazioni nere) alla periodicità delle fibrille collagene** (ME 112.000X);

**2: Sezione di fibrilla collagene**

(ME 240.000X).

**Un ciclo di 67 nm (670 Å) si forma sulla base di molecole di collagene ogni volta slittate di  $\frac{1}{4}$  della propria lunghezza.**

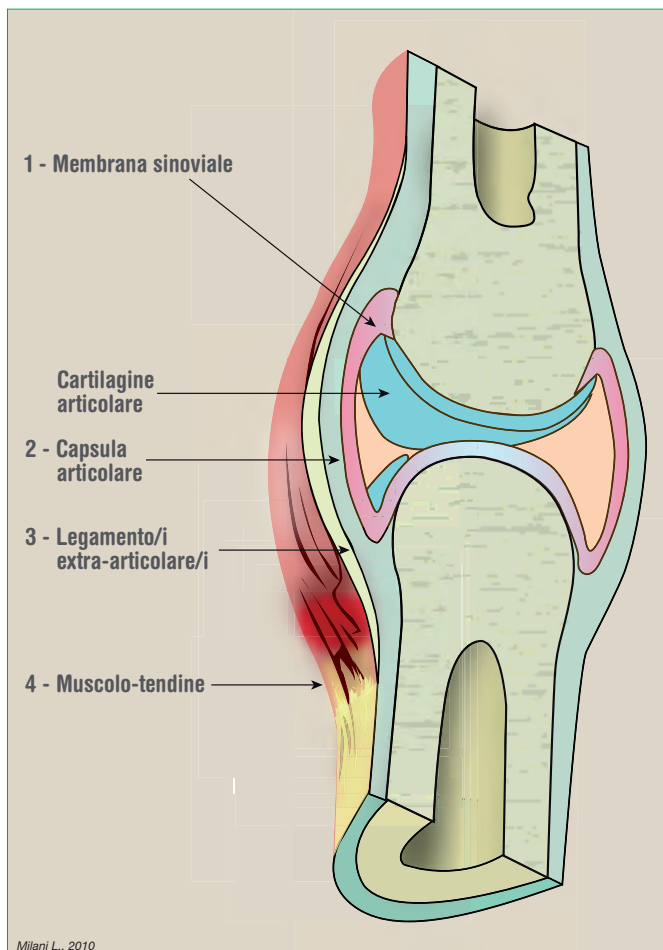
– In Milani L. Voce bibliografica 8.



FIG. 2

**Apparato di Contenzione Extra-articolare.**

– Da Milani L. Voce bibliografica 8.



Milani L., 2010

re, tendini e muscoli; il Comparto Intra-Articolare è costituito da legamenti (solo per le articolazioni di ginocchio e anca) e da cartilagine articolare (FIG. 2).

Una delle cause più importanti di dolore distrettuale articolare è la **lassità** delle strutture di stabilizzazione intra- ed extra-articolari; i sistemi di contenimento lassi producono **ipermobilità articolare**, soprattutto in direzioni ed angolature non fisiologiche che da un lato usurano precocemente ed ulteriormente i sistemi di contenimento stessi, e dall'altro operano verso una progressiva degenerazione cartilaginea.

Il supporto meccanico fornito dal collagene rappresenta un'efficace impalcatura naturale di sostegno.

Nell'uomo la biosintesi di collagene inizia a ridursi dai 55-60 anni di vita (FIG. 3); da quest'età si assiste al deperimento quantitativo e qualitativo delle strutture articolari.

In particolare, per quanto concerne l'Apparato locomotore, le superfici cartilaginee si assottigliano e degenerano sviluppando artrosi, mentre le strutture tendinee e legamentose diventano meno elastiche e vanno incontro a quadri di tendinosi e tendinopatie di vario grado.

Spesso nelle patologie dell'Apparato locomotore, l'evidenza diagnostica strumentale (Rx, ecografia, ecc.) non corrisponde a quella clinica.

– Già nel 1954 Lucherini e Coll. distinguevano tra Artrosi STATO e Artrosi MALLATTIA.

Col termine **Artrosi Stato** si intende il fisiologico quadro di invecchiamento articolare età-correlato; si tratta di una condizione parafisiologica che non determina alcun quadro clinico e che viene spesso riscontrata occasionalmente nell'ambito di un'indagine strumentale effettuata per altri motivi (es. traumatismo).

Tuttavia, quando l'artrosi dà segno di sé provocando i caratteristici sintomi d'e-

za, **estensibilità ed incomprimibilità**, ma al tempo stesso vengono assicurate **plasticità, flessibilità, possibilità di torsione e grande resistenza** al carico.

Quasi tutte le articolazioni, per essere funzionali, devono possedere due caratteristiche apparentemente contrastanti: **stabilità e mobilità**.

I sistemi di **stabilizzazione articolare** sono rappresentati da strutture che definiscono il **Comparto Extra-articolare** ed il **Comparto Intra-articolare**; il collagene è abbondantemente presente in entrambe queste strutture.

– Il Comparto Extra-articolare è rappresentato da legamenti, capsula articola-

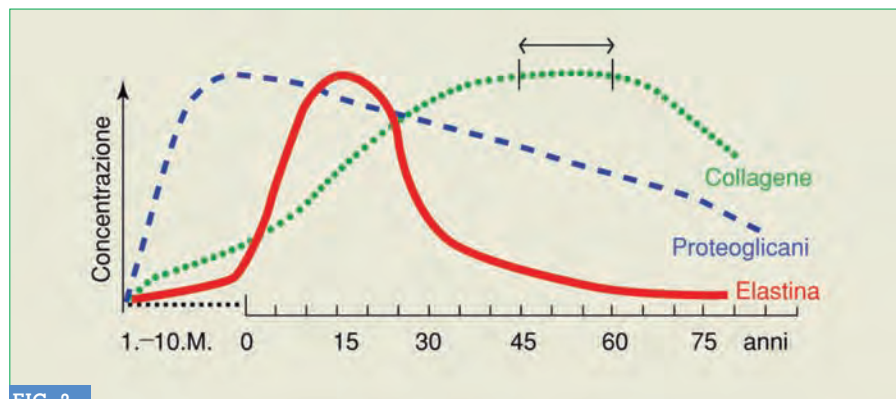


FIG. 3

**Biosintesi di collagene, proteoglicani ed elastina correlati all'età.**

– In Heine H., modificato da Milani L. Voce bibliografica 8.



sordio, quali *stiffness* ed algie articolari, allora si parla di Artrosi Malattia.

Gli osteofiti sono proliferazioni irregolari del Tessuto osseo, a forma di becco o di cresta, che si formano in prossimità di articolazioni alterate da processi patologici di varia natura, ma soprattutto in caso di artrosi; la loro presenza può comportare disturbi di vario tipo, con limitazione dei movimenti dell'articolazione o compressione e irritazione delle strutture vicine, particolarmente i rami nervosi o le inserzioni tendinee.

Gli osteofiti rappresentano il tentativo che il Tessuto osseo attua per ampliare la superficie dei capi articolari, laddove questi sono degenerati dall'artrosi, nel tentativo di stabilizzare l'articolazione (FIG. 4).

Spesso – inoltre – si rinvencono quadri ecografici o di *imaging* RMN in cui si evidenziano lesioni tendinee anche complete o multiple, pur in presenza di una sintomatologia scarsa o nulla; d'altro canto, esistono situazioni in cui l'integrità tendinea coincide con un quadro algico e di impotenza funzionale molto accentuata.

Per quanto riguarda il sotto-Apparato tendineo-legamentoso, possiamo distinguere dal punto di vista anatomico-patologico tra tendiniti o tenosinoviti, tendinosi e lesioni tendinee di vario grado.

– Le tendiniti o tenosinoviti sono quadri infiammatori del tendine ed, eventualmente, della sua guaina, in presenza o meno di versamento peritendineo; possono essere conseguenza sia di un evento traumatico, sia di un sovraccarico funzionale.

Quando in un quadro di flogosi iniziano i processi riparativi dell'elemento colpito, il tessuto cicatriziale che si forma è un connettivo privo delle caratteristiche di elasticità e di resistenza tipiche del tendine nativo; ciò rende la struttura più esposta a rischi di rottura parziale o completa.

– Per questo motivo, un processo infiammatorio a carico di una struttura

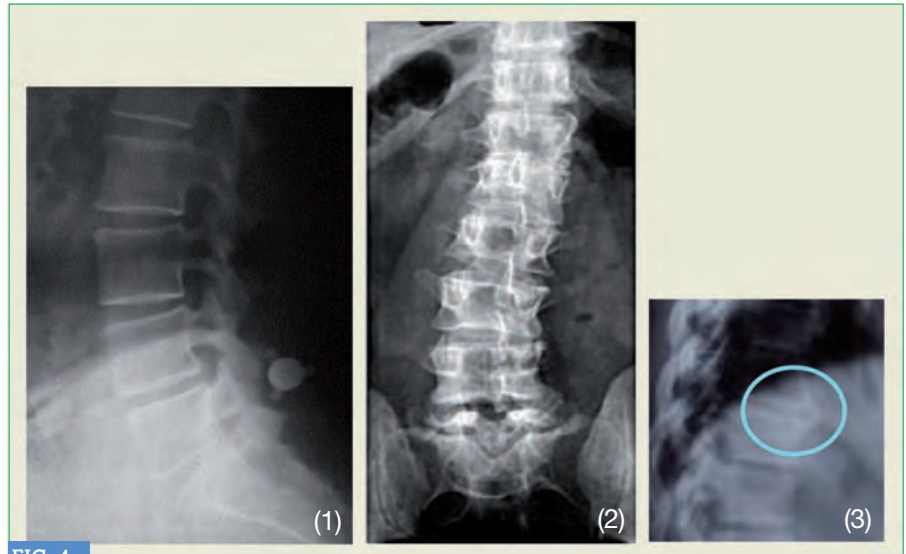


FIG. 4

Quadro Rx della colonna L-S di un individuo gravemente lombalgico senza alterazioni scheletriche artrosiche (1); di una colonna L-S con importanti segni radiologici di degenerazione artrosica (2) in paziente asintomatico; osteofiti (3).

tendineo-legamentosa non va sottovallutato, ma – piuttosto – tenuto sotto stretto controllo ed arginato quanto prima.

Anche sulla base della nostra esperienza, possiamo sicuramente affermare che non sempre l'evidenza clinica e quella diagnostica coincidono.

In Italia l'artrosi rappresenta il **72,6%** delle malattie reumatiche ed è responsabile del **70%** dei casi di dolore cronico.

L'approccio terapeutico possibile nei confronti dell'artrosi, così come della patologia tendinea, può essere di vario tipo:

- educativo
- farmacologico
- riabilitativo
- chirurgico.

L'approccio educativo è rappresentato dal miglioramento dello stile di vita che comprende interventi di educazione sanitaria, l'impiego di tutori laddove necessari ed un eventuale calo ponderale.

I farmaci convenzionali impiegati nel trattamento dell'artrosi e delle tendinopatie (FANS, COXIB, Paracetamolo, Steroidi, Oppioidi) hanno azione sintoma-

tica e vengono impiegati sia a livello sistemico sia localmente (es. infiltrazioni steroidee intra-articolari).

Esistono alcuni altri medicinali, la cui reale efficacia non viene riconosciuta da tutti gli Autori, che produrrebbero una lenta azione di condroprotezione: si tratta di glucosamina-solfato, condroitin-solfato ed acido ialuronico.

È indubbio che l'impiego locale e – quindi – mediante infiltrazione intra-articolare dell'acido ialuronico amplifichi la sua efficacia; il trattamento – in questo caso – viene definito "visco-supplementazione" e determina un effetto lubrificante ed ammortizzante.

Fino a non molti anni fa l'artrosi veniva considerata una malattia degenerativa progressiva; successivamente, con l'impiego degli "Integratori cartilaginei", è iniziata una campagna preventiva nei confronti della progressione dell'artrosi. – Da qualche anno la *Low Dose Medicine* consente di affermare che l'artrosi possa essere considerata un processo reversibile, almeno parzialmente.

In considerazione del continuo aumento dell'età media della popolazione è evidente che poter disporre di strumenti in grado di mantenere elevati gli standard qualitativi della vita nonostante il *chrono-aging* rappresenti un'importante conquista.



Localizzazione	M	F	Numero totale	Età media anni	Range anni
SPALLA e ARTO SUPERIORE	30%	70%	147	53,5	34-78
GINOCCHIO	66%	34%	53	67,5	55-82
ANCA	30%	70%	30	67	53-78
ACHILLEO	20%	80%	27	43,3	32-63

TAB. 1

Casistica generale. Distribuzione dei pazienti per sesso ed età.

I **Collagen Medical Devices** sono prodotti iniettabili costituiti da **collagene** di origine suina (i tessuti di suino possiedono un elevato contenuto in collagene) e da una sostanza definita *ancillare* o veicolante, di origine vegetale o minerale, caratterizzata da un particolare tropismo per gli specifici distretti articolari.

Grazie ad un processo di filtrazione tangenziale, associato a sterilizzazione ed al controllo del peso molecolare, si ottiene un prodotto puro e con caratteristiche chimico-fisiche standardizzate.

Poter disporre dei *Collagen Medical Devices* che possono essere iniettati localmente è un fattore determinante nel processo di riparazione che segue l'intervento anti-infiammatorio.

Gli elementi di sostegno articolare lassi provocano la stimolazione di nocirecettori locali, oltre a tensioni e sollecitazioni eccessive: questo spiega perché il rinforzo di queste strutture non è solo **rigenerativo**, ma anche **antalgico**.

– Queste caratteristiche si traducono direttamente in proprietà organolettiche: il collagene è uno **strutturante di tessuto** (proteina strutturale) e possiede – inoltre – anche qualità lubrificanti.

– Su queste basi si fonda la sostanziale differenza tra le proprietà del collagene e quelle dell'acido ialuronico.

Quest'ultimo è solo un lubrificante (alta viscosità) della cavità articolare, che agisce esclusivamente nel Comparto Intra-articolare, prevalentemente nelle grandi articolazioni.

Il collagene agisce anche e prevalentemente sulle strutture del Comparto Extra-articolare (capsula, legamenti, tendini) di piccole, medie e grandi articolazioni.

Inoltre l'acido ialuronico è efficace nei casi di modesta e media gravità clinica, mentre il collagene è efficace anche nei casi più gravemente compromettenti la motricità del paziente: *rimette al proprio posto i mattoni dove il muro era sbrecciato*.

– I *Collagen Medical Devices* possono essere utilizzati da soli o in associazione domiciliare con farmaci, sia convenzionali, sia *low dose*; inoltre nel programma terapeutico possono esservi associati altri trattamenti, sia di tipo farmacologico sistemico, sia di tipo riabilitativo.

## MATERIALI E METODI

In questo studio clinico sono stati inclusi **257 pazienti** (36,5% M; 63,5% F). L'età media era di 58,7 anni, con *range* 32-82 anni.

In **TAB. 1** sono esposti i Distretti articolari considerati e trattati e le relative caratteristiche epidemiologiche della casistica.

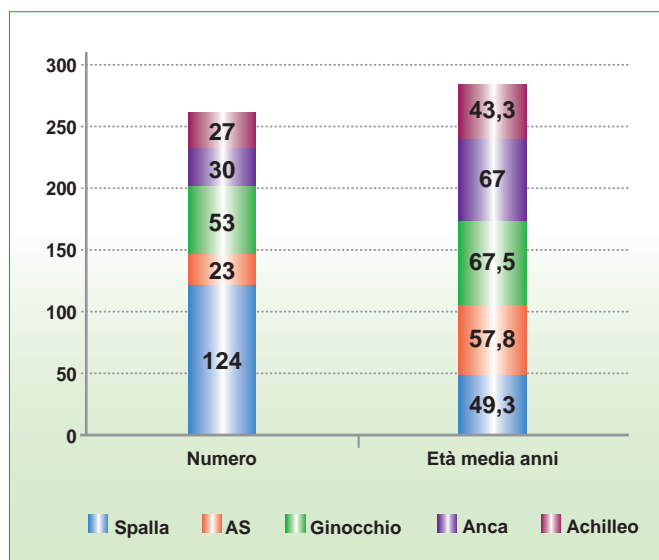
In particolare, a motivo del tipo di Scala valutativa utilizzata, il Gruppo "Spalla e Arto Superiore (AS)" comprendeva **124** pazienti con patologie strettamente localizzate alla spalla (Sindrome da conflitto della cuffia dei rotatori, con possibili lesioni tendinee); i restanti **23** erano variamente distribuiti tra rizoartrosi, epicondiliti e cisti tendinee del polso. Per questo motivo, si è deciso di analizzare i risultati di questi due sotto-Gruppi in modo indipendente (**FIG. 5**).

Per quanto riguarda il Gruppo "Ginocchio", tutti i **53** casi trattati erano stati classificati come gonartrosi di stadio I, II e III della Scala radiologica di Kellgren Lawrence.

Nel Gruppo "Anca", le articolazioni coxo-femorali trattate erano affette da co-

FIG. 5

Casistica generale.  
– Numero ed età media dei pazienti inclusi nello studio per singola patologia considerata.







xartrosi primitiva di lieve e media entità (I e II stadio); in questo Gruppo (30 pazienti), è stata presa in considerazione anche la complessione del paziente, includendo nello studio solo individui dal fisico normale, in modo da consentire all'ago impiegato di raggiungere la zona peri-capsulare.

Nell'ambito del Gruppo "Achilleo", tutti i casi trattati erano rappresentati da tendinopatie dell'Achilleo mono e/o bilaterali; in questo distretto, sono stati trattati anche 11 casi di tendinite con essudato documentato ecograficamente.

A tutti i pazienti è stato presentato il tipo di trattamento che veniva loro proposto, le sostanziali differenze che questo avrebbe comportato rispetto ad un analogo trattamento infiltrativo con acido ialuronico o altri medicinali *low dose*, ed è stato fatto firmare il consenso informato.

I rilievi clinici e sintomatologici dei pazienti inclusi sono stati raccolti mediante Questionari di valutazione riconosciuti dall'O.M.S., in particolare:

- il sintomo Dolore è stato quantificato mediante una Scala visuale a 5 punti, in cui "0" = assenza di dolore e "5" = dolore insopportabile;
- D.A.S.H. (*Disability for Arm, Shoulder and Hand*) per la spalla, il gomito e la mano-polso (*range* 0-100 dove 0 corrisponde ad assenza di disabilità) (TAB. 2);
- *Oxford Knee Score* per il ginocchio (*range* 48-0, dove 48 corrisponde ad assenza di disabilità) (TAB. 3);
- *Oxford Hip Score* per l'anca (*range* 48-0, dove 48 corrisponde ad assenza di disabilità) (TAB. 4);
- VISA-A (*Victorian Institute of Sport Assessment - Achilles*) per il tendine Achilleo (*range* 68-0, dove 68 corrisponde ad assenza di disabilità) (TAB. 5).

I Questionari sono compilati dal paziente; il Questionario dedicato è stato somministrato alla **prima visita** ed alla **fine del trattamento**.

Ai pazienti sono state somministrate infiltrazioni **intra-articolari** (spalla, gomito, polso, mano e ginocchio), **peri-capsulari** (anca) e **locali** (tendini) utilizzando i **corrispondenti MDs**; sono state utilizzate siringhe monouso da 5 cc, aghi 23G x 1-1/2 - mm 0,60 x 40 per la infiltrazione in anca, ginocchio e spalla, o aghi 26G x 1/2 - mm 0,40 x 16 per la infiltrazione nella/nel mano, polso, gomito e piede.

Prima della somministrazione, la cute è stata detersa mediante un prodotto liquido a base di sale quaternario di ammonio.

– Nei distretti dove la somministrazione è stata effettuata per via intra-articolare, sono stati impiegati guanti sterili chirurgici; la pulizia dell'area di inoculazione è stata particolarmente accurata ed effettuata mediante garze sterili imbevibili con Betadine chirurgico.

In alcuni distretti, particolarmente ricchi di terminazioni nervose sensitivo-dolorifiche, è stato impiegato "ghiaccio" *spray* a scopo anestetico.

Le iniezioni hanno avuto cadenza **bi-settimanale per 5 settimane consecutive**.

– I pazienti che hanno seguito il trattamento per patologie degenerative croniche (gonartrosi, coxartrosi, rizoartrosi ed un caso di grave tendinopatia dell'Achilleo relativo ad una ballerina semi-professionista) hanno proseguito con un trattamento di mantenimento (1 seduta a cadenza mensile per 6 mesi consecutivi, poi a cadenza trimestrale).

In nessun caso è stata suggerita la sospensione o la variazione delle terapie farmacologiche in corso; ai pazienti che facevano sistematico uso di FANS o Paracetamolo è stato suggerito di farvi ricorso solo in caso di reale bisogno.

Per gli 8 pazienti che assumevano sostanze analgesiche oppioidi, è stata particolarmente monitorata l'evoluzione del sintomo dolore, al fine di ridurre gradualmente la posologia di questi farmaci.

## RISULTATI

Tutti i pazienti inclusi in questo studio hanno concluso il trattamento.

Nessuno ha riportato alcun effetto collaterale dopo la somministrazione dei *Collagen Medical Devices*.

Nei casi in cui il paziente assumeva farmaci anti-aggreganti o dicumarolici, si sono evidenziate piccole aree ecchimotiche nel sito di inoculazione, peraltro riassorbitesi in breve tempo e senza particolari provvedimenti.

Tutti i pazienti hanno **ridotto** in modo importante il consumo di farmaci convenzionali: nel **75% ≈** dei casi la loro assunzione non è più stata ritenuta necessaria.

– Degli 8 pazienti in terapia con analgesici oppioidi, 3 hanno proseguito con l'assunzione di tali farmaci, pur riducendo il dosaggio in modo significativo; i restanti 5 hanno sospeso gradualmente l'assunzione.

La sintomatologia algica ha generalmente iniziato a ridursi già dalla **4<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> somministrazione**: nei casi di Sindrome da conflitto scapolo-omerale e nelle tendinopatie sia dell'Achilleo sia del gomito i risultati positivi sul dolore sono stati i più tardivi ad evidenziarsi.

Nelle forme artrosiche, sia a carico del ginocchio sia a carico dell'articolazione coxo-femorale, il primo effetto che i pazienti riferivano era una sensazione di **maggior escursione articolare**; tale sensazione veniva percepita dai pazienti già dopo le prime 2-3 sedute.

Un caso particolarmente complesso è stato quello di un M affetto da Policitemia, in cui coesisteva un grave quadro di gonartrosi, coxartrosi ed artrosi scapolo-omerale con rilevante impotenza funzionale; questo è stato il caso in cui il miglioramento valutato mediante i Questionari utilizzati nel presente studio è stato scarso; tuttavia, in considerazione del quadro clinico iniziale, è possibile affermare che questo sia stato



**D.A.S.H.**

Il presente questionario riguarda la sua capacità di compiere alcune azioni. Risponda a ogni domanda facendo riferimento al suo stato durante l'ultima settimana. Non importa con quale mano o braccio lei esegue l'azione o come la compie. Se non ha svolto alcune delle azioni elencate, risponda alla domanda provando ad immaginare come le avrebbe eseguite.

Valuti la sua capacità di eseguire le seguenti azioni durante l'ultima settimana; scelga un numero per ogni domanda.

	Nessuna difficoltà	Lieve difficoltà	Discreta difficoltà	Notevole difficoltà	Non ci sono riuscito
1. svitare il coperchio di un barattolo ben chiuso o nuovo	1	2	3	4	5
2. scrivere	1	2	3	4	5
3. girare una chiave	1	2	3	4	5
4. preparare un pasto	1	2	3	4	5
5. aprire spingendo una porta pesante	1	2	3	4	5
6. posare un oggetto su uno scaffale al di sopra della propria testa	1	2	3	4	5
7. fare lavori domestici pesanti (es. lavare i pavimenti o i vetri)	1	2	3	4	5
8. fare lavori di giardinaggio	1	2	3	4	5
9. rifare un letto	1	2	3	4	5
10. portare la borsa della spesa o la ventiquattrore	1	2	3	4	5
11. portare un oggetto pesante (oltre 5 Kg)	1	2	3	4	5
12. cambiare la lampadina posta al di sopra della propria testa	1	2	3	4	5
13. lavarsi o asciugarsi i capelli	1	2	3	4	5
14. lavarsi la schiena	1	2	3	4	5
15. infilarsi un maglione	1	2	3	4	5
16. usare un coltello per tagliare del cibo	1	2	3	4	5
17. attività ricreative che richiedono poco sforzo (es. giocare a carte, lavorare a maglia)	1	2	3	4	5
18. attività ricreative nelle quali si fa forza o si prendono colpi sul braccio, sulla spalla o sulla mano (es. usare il martello, giocare a tennis, ecc.)					
19. attività che richiedono un movimento libero del braccio (es. salutare agitando il braccio, lanciare un sasso o una freccetta)	1	2	3	4	5
20. far fronte alla necessità di spostamento (andare da un posto ad un altro)	1	2	3	4	5
21. attività fisiche che richiedono uno sforzo di una certa rilevanza (fare flessioni sulle braccia, agitare ripetutamente una bomboletta spray)	1	2	3	4	5

22. durante la settimana passata, in che misura il suo problema al braccio, alla spalla o alla mano ha interferito con le normali attività in famiglia, tra gli amici, con i vicini di casa e nei gruppi di cui fa parte? Indichi un numero.

Per nulla	Molto poco	Un po'	Molto	Moltissimo
1	2	3	4	5

23. durante la settimana passata, è stato limitato nel suo lavoro o in altre attività quotidiane a causa del suo problema al braccio, alla spalla o alla mano? Indichi un numero.

Non mi ha limitato per nulla	Mi ha limitato leggermente	Mi ha limitato discretamente	Mi ha limitato molto	Non ci sono riuscito
1	2	3	4	5

Valuti l'intensità dei seguenti sintomi durante l'ultima settimana. Scelga un numero per ogni riga.

	Nessuna difficoltà	Lieve difficoltà	Discreta difficoltà	Notevole difficoltà	Non ci sono riuscito
24. dolore al braccio, alla spalla o alla mano	1	2	3	4	5
25. dolore al braccio, alla spalla o alla mano nel compiere una qualsiasi attività	1	2	3	4	5
26. formicolio (sensazione di punture di spillo) al braccio, alla spalla o alla mano	1	2	3	4	5
27. debolezza a al braccio, alla spalla o alla mano	1	2	3	4	5
28. rigidità del braccio, della spalla o della mano	1	2	3	4	5
29. durante la settimana passata, quanta difficoltà ha incontrato nel dormire a causa del suo dolore al braccio, alla spalla o alla mano? Indichi un numero.					
Nessuna difficoltà	Lieve difficoltà	Discreta difficoltà	Notevole difficoltà	Non sono riuscito a dormire	
1	2	3	4	5	
30. si sente meno capace, meno fiducioso o meno utile a causa del suo dolore al braccio, alla spalla o alla mano? Indichi un numero.					
Non sono assolutamente d'accordo	Non sono d'accordo	Non saprei	Sono d'accordo	Sono assolutamente d'accordo	
1	2	3	4	5	

Le seguenti domande si riferiscono all'impatto del suo problema al braccio, alla spalla o alla mano sulla sua capacità di praticare il suo hobby preferito (es. fare uno sport, attività di giardinaggio, ecc.). Indichi qual è il suo hobby preferito \_\_\_\_\_.

Indichi su ogni riga il numero che meglio descrive la sua capacità fisica nell'ultima settimana.

Ha avuto difficoltà:	Nessuna difficoltà	Lieve difficoltà	Discreta difficoltà	Notevole difficoltà	Non ci sono riuscito
31. a utilizzare la sua tecnica abituale per praticare il suo hobby?	1	2	3	4	5
32. a praticare il suo hobby a causa del dolore al braccio, alla spalla o alla mano?	1	2	3	4	5
33. a praticare il suo hobby come vorrebbe?	1	2	3	4	5
34. a dedicare al suo hobby la consueta quantità di tempo?	1	2	3	4	5

Le seguenti domande si riferiscono all'impatto del suo problema al braccio, alla spalla o alla mano sul suo lavoro. Indichi su ogni riga il numero che meglio descrive la sua capacità fisica durante l'ultima settimana.

Ha avuto difficoltà:	Nessuna difficoltà	Lieve difficoltà	Discreta difficoltà	Notevole difficoltà	Non ci sono riuscito
35. a utilizzare la sua tecnica abituale per lavorare?	1	2	3	4	5
36. a svolgere il suo lavoro abituale a causa del dolore al braccio, alla spalla o alla mano?	1	2	3	4	5
37. a fare il lavoro bene come vorrebbe?	1	2	3	4	5
38. a dedicare al suo lavoro la consueta quantità di tempo?	1	2	3	4	5

Grazie per aver compilato il questionario.

Data: .....

TAB. 2

- Questionario D.A.S.H. (Disability for Arm, Shoulder and Hand).



**O.K.S. - OXFORD KNEE SCORE**

Descriva ora i problemi al suo ginocchio nelle ultime 4 settimane, scegliendo un'affermazione per ogni domanda.

Durante le ultime quattro settimane:

1. Come descriverebbe il dolore che ha di solito al ginocchio?				
Nessuno	Molto lieve	Lieve	Discreto	Intenso
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ha avuto difficoltà a lavarsi ed asciugarsi (in ogni parte del corpo) a causa del suo ginocchio?				
Nessuna difficoltà	Pochissima difficoltà	Un po' di difficoltà	Estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ha avuto difficoltà a salire e scendere da un'automobile o ad utilizzare un mezzo pubblico a causa del suo ginocchio?				
Nessuna difficoltà	Pochissima difficoltà	Un po' di difficoltà	Estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Per quanto tempo è riuscito a camminare, con o senza bastone, prima che il suo dolore al ginocchio diventasse intenso?				
Nessun dolore (più di 30 min.)	16-30 min.	5-15 min.	Soltanto in giro per casa	Per niente (dolore intenso quando cammino)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Dopo un pasto seduto a tavola, quanto è stato doloroso alzarsi dalla sedia a causa del suo ginocchio?				
Per niente doloroso	Lievemente doloroso	Un po' doloroso	Molto doloroso	Insopportabile
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Camminando, le è capitato di zoppiare a causa del suo ginocchio?				
Raramente / mai	Qualche volta o solo ai primi passi	Spesso, non solo ai primi passi	La maggior parte delle volte	Tutte le volte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. E' riuscito a inginocchiarsi e poi ad alzarsi di nuovo?				
Sì, facilmente	Con poca difficoltà	Con discreta difficoltà	Con estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Durante la notte, a letto, è stato disturbato dal dolore al ginocchio?				
Nemmeno una notte	Solo una o due notti	Qualche notte	La maggior parte delle notti	Ogni notte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Quanto ha interferito il suo dolore al ginocchio con il suo lavoro abituale, compreso il lavoro casalingo?				
Per nulla	Un po'	discretamente	Molto	Totalmente
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Ha mai avuto la sensazione che il suo ginocchio potesse improvvisamente "cedere" o non riuscisse a sostenerla?				
Raramente / mai	Qualche volta o solo ai primi passi	Spesso, non solo ai primi passi	La maggior parte delle volte	Tutte le volte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. E' riuscito a fare le spese di casa in autonomia?				
Sì, facilmente	Con un po' di difficoltà	Con discreta difficoltà	Con estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. E' riuscito a scendere una rampa di scale?				
Sì, facilmente	Con un po' di difficoltà	Con discreta difficoltà	Con estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Grazie per aver compilato il questionario.

Data: .....

**O.H.S. - OXFORD HIP SCORE**

Descriva i problemi alla sua anca nelle ultime 4 settimane, scegliendo un'affermazione per ogni domanda.

Durante le ultime quattro settimane:

1. Come descriverebbe il dolore che ha di solito all'anca (e/o ginocchio)?				
Nessuno	Molto lieve	Lieve	Discreto	Intenso
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ha avuto difficoltà a lavarsi ed asciugarsi (in ogni parte del corpo) a causa della sua anca?				
Nessuna difficoltà	Pochissima difficoltà	Un po' di difficoltà	Estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ha avuto difficoltà a salire e scendere da un'automobile o ad utilizzare un mezzo pubblico a causa della sua anca?				
Nessuna difficoltà	Pochissima difficoltà	Un po' di difficoltà	Estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. E' riuscito a mettersi un paio di calze senza bisogno di creare adattamenti?				
Senza nessuna difficoltà	Pochissima difficoltà	Un po' di difficoltà	Estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. E' riuscito a fare la spesa da solo?				
Senza nessuna difficoltà	Pochissima difficoltà	Un po' di difficoltà	Estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Per quanto tempo è riuscito a camminare prima che il suo dolore all'anca diventasse severo? (Con o senza bastone)				
Nessun dolore/ più di 30 minuti	16 - 30 minuti	5 - 15 minuti	Solo in casa	Per niente - dolore molto severo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. E' riuscito a salire una rampa di scale?				
Sì, facilmente	Con poca difficoltà	Con discreta difficoltà	Con estrema difficoltà	Non ci sono riuscito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Dopo un pasto (seduto a tavola) quanto doloroso è stato il rialzarsi dalla sedia a causa del suo dolore all'anca/ginocchio?				
Per niente doloroso	Lievemente doloroso	Moderatamente doloroso	Molto doloroso	Irrealizzabile
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Ha zoppiato a causa del suo dolore?				
Raramente / mai	Qualche volta o solo ai primi passi	Spesso, non solo ai primi passi	La maggior parte delle volte	Tutte le volte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Ha mai provato qualche dolore improvviso e trafittivo a livello dall'anca malata?				
Raramente / mai	Qualche volta o solo ai primi passi	Spesso, non solo ai primi passi	La maggior parte delle volte	Tutte le volte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Quanto ha interferito il suo dolore con il suo lavoro (comprese le attività da casalingo)?				
Per nulla	Solo un poco	Moderatamente	Notevolmente	In modo totale
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. E' mai stato disturbato nel sonno a causa del dolore?				
Mai	Solo 1 o 2 notti	Alcune notti	Molte notti	Ogni notte
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Grazie per aver compilato il questionario.

Data: .....

TAB. 3

- Questionario O.K.S. (Oxford Knee Score).

TAB. 4

- Questionario O.H.S. (Oxford Hip Score).





proprie risposte al momento valutativo. Una completa integrità articolare corrisponde a 48 punti; il quadro clinico di massima compromissione ha valore 0.

È necessario ricordare che i pazienti appartenenti questo Gruppo presentavano evidenze radiografiche di I-II stadio, fasi queste della malattia in cui emergono il dolore e la compromissione funzionale. In questo Gruppo si è passati da un punteggio iniziale medio di **10,2** (indicativo di una compromissione piuttosto rilevante nel contesto generale) ad un punteggio finale di **37,2** (FIG. 9).

### ► Gruppo Achilleo

Questo Gruppo di pazienti, affetti da patologia infiammatoria a carico del tendine d'Achille, ha risposto al Questionario *Victorian Institute of Sport Assessment* (V.I.S.A.-A) riferito solo al tendine d'Achille, che prevede un punteggio variabile da 0 a 68 punti, dove quest'ultimo valore è riferito alla condizione di completa e perfetta funzionalità. In questo caso, come si evince dai dati esposti in FIG. 10, si è passati da un valore iniziale di **21,0**, ad un valore finale di **54,0** punti.

I pazienti appartenenti a questo Gruppo erano stati sottoposti ad esame ecografico, con riscontro di versamento tra le falde tendinee.

– Poiché l'ecografia non è un'indagine invasiva, alla fine del trattamento i pazienti sono stati sottoposti a controllo ecografico, consentendo – così – di evidenziare il riassorbimento dei segnali di flogosi (FIG.11).

## CONCLUSIONI

Tutti i pazienti della casistica qui riportata si sono dichiarati soddisfatti del risultato conseguito.

– Non si è verificato alcun *drop out*, nonostante i tempi per il completamento della terapia fossero di 5-6 settimane.

Facendo riferimento a tutti i Questionari

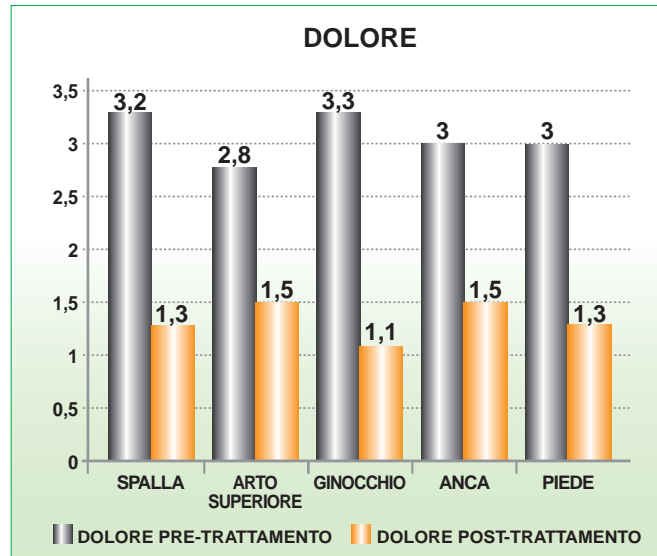


FIG. 6

Variatione del sintomo Dolore pre e post- trattamento nei diversi Gruppi trattati con Collagen MDs.

FIG. 7  
Risultati dell'analisi dei dati raccolti mediante D.A.S.H. relativi alle patologie di spalla e arto superiore (gomito, polso, mano).

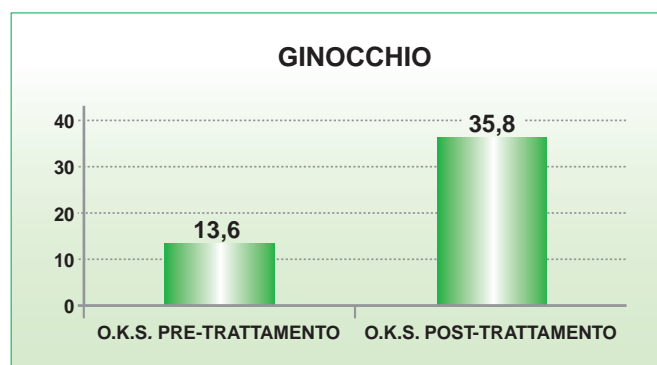
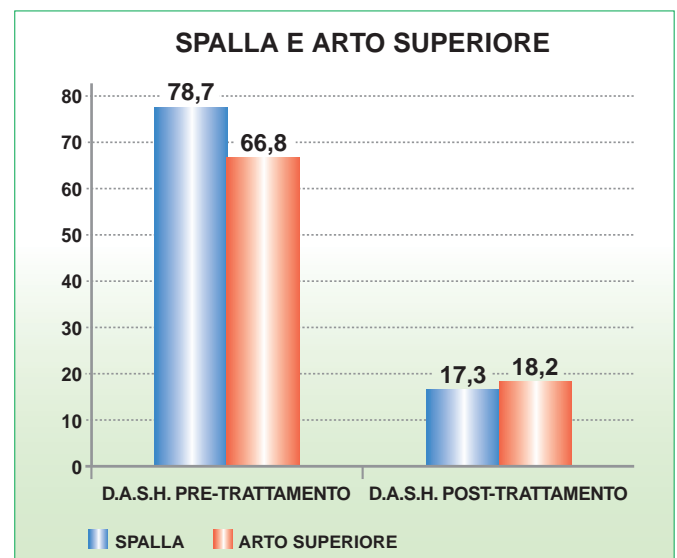


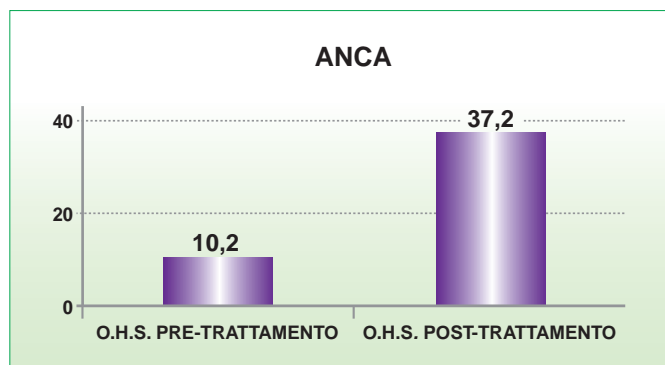
FIG. 8

Risultati dell'analisi dei dati raccolti mediante O.K.S. relativi alle patologie di ginocchio.

di valutazione nel loro complesso, si è registrato un miglioramento soggettivo apprezzabile, statisticamente significativo.

A ciò si deve aggiungere il miglioramento obiettivo, evidenziato strumentalmente (ecografia di controllo) per

quanto riguarda la patologia a carico del tendine d'Achille, e clinicamente, mediante valutazione dell'articolarietà. La quasi totalità dei pazienti dei Gruppi Spalla, Anca e Ginocchio, dopo le prime 3-4 somministrazioni, si sono espressi con stupore riguardo alla propria sensa-



**FIG. 9**  
Risultati dell'analisi dei dati raccolti mediante O.H.S. relativi alle patologie di anca.

lagene somministrato *in loco* (Collagen MDs), comprendono facilmente che la loro attenzione nei confronti della sintomatologia è fondamentale per il buon esito del trattamento, affinché i risultati siano duraturi.

– Un ulteriore aspetto positivo del trattamento con i *Collagen MDs* è l'efficacia piuttosto rapida che si ottiene sul dolore, anche e soprattutto in quei pazienti in terapia con anticoagulanti dicumarolici che non possono assumere FANS o Steroidi.

È stata rilevata – inoltre – una risposta positiva e piuttosto rapida anche nei casi che presentavano un corredo farmacologico importante, per patologie concomitanti.

Appare ovvio che in questa tipologia di pazienti è più che mai essenziale effettuare anche un drenaggio omotossicologico profondo (**Galium-Heel®**) per mirare ad un successo terapeutico.

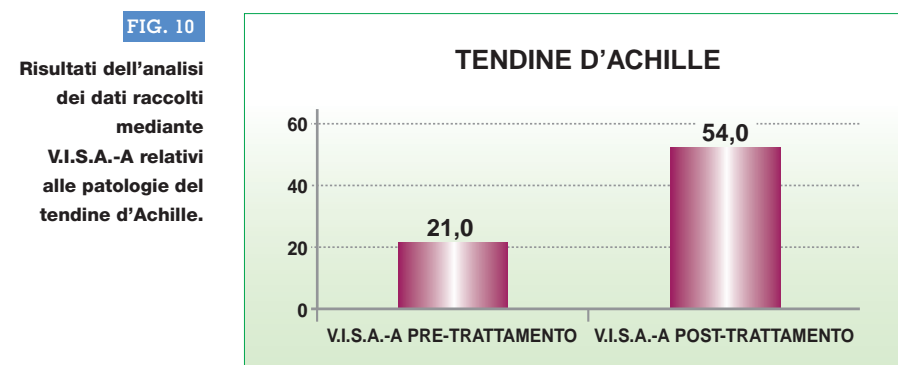
È importante sottolineare che, nella maggioranza dei casi oggetto di questo studio (...questa è la realtà della maggior parte dei pazienti che giungono all'osservazione del Fisiatra), il paziente era giunto alla nostra osservazione dopo almeno due mesi di tentativi di terapia farmacologica convenzionale (FANS, Steroidi, Paracetamolo) che non aveva prodotto alcun risultato stabile.

Pertanto il loro organismo era intossicato.

Le tossine da farmaci convenzionali anti-infiammatori si accumulano soprattutto nelle strutture dell'Apparato locomotore.

Infine, si sottolinea la totale assenza di effetti collaterali o di reazioni avverse.

– Pur in soggetti in trattamento farmacologico cronico importante (Steroidi, Ipo-glicemizzanti orali, Insulina, Anticoagulanti), la risposta positiva alla terapia è stata realizzata senza alcuna interferenza con le terapie croniche in atto. ■



**FIG. 10**  
Risultati dell'analisi dei dati raccolti mediante V.I.S.A.-A relativi alle patologie del tendine d'Achille.

zione di maggiore libertà articolare. Nel Gruppo Anca si sono raccolti i pazienti che maggiormente e più rapidamente hanno espresso la propria soddisfazione per il trattamento ricevuto.

Percentualmente il risultato migliore è stato conseguito nel Gruppo Achille: ciò è facilmente comprensibile dal momento che questo Gruppo era costituito da pazienti con l'età media più bassa ed in cui la patologia riconosceva un'etiologia da sovraccarico e non degenerativa.

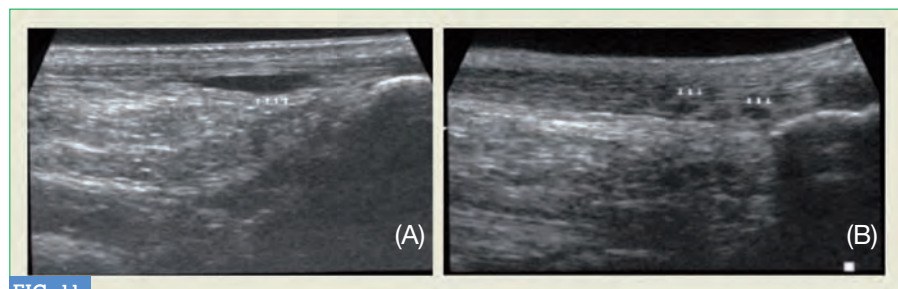
Ai componenti di questo Gruppo, così come ai componenti del Gruppo Spalla, non è stato proposto alcun percorso terapeutico di mantenimento.

Solo in due casi, entrambi appartenenti al Gruppo Spalla, si è reso necessario effettuare un'unica somministrazione aggiuntiva.

I pazienti dei Gruppi Anca, Ginocchio ed Arto Superiore (solo ed esclusivamente per i casi di rizoartrosi) sono tutt'ora in trattamento.

Per i primi 6 mesi viene effettuata una somministrazione mensile. Successivamente, se il quadro rimane in remissione stabilmente, le somministrazioni sono bimestrali e, successivamente, trimestrali.

I pazienti, dopo essere stati accuratamente informati sul ruolo svolto dal col-



**FIG. 11**  
(A) Tendine d'Achille in presenza di versamento nel peritendonio; (B) Il versamento non è più apprezzabile. Persiste un quadro di tendinosi cronica con alcune micro calcificazioni.



## Ringraziamenti

– Un particolare ringraziamento al **Prof. Giovanni Borsalino**, che, con la sua saggezza ed il suo spirito rassereneante, ha fornito preziosi consigli durante l'elaborazione dei dati esposti e la stesura del presente lavoro.

– Un ringraziamento al **Prof. Leonello Milani** e a **Guna Editore** per aver concesso la riproduzione delle immagini di Figg. 1, 2 e 3 (riferimento bibliografico 8).

## Bibliografia essenziale

1. Borsalino G. – L'omotossicologia in ortopedia. Scuola di Omeopatia, Omotossicologia e Discipline Integrate - AIOT.
2. Colombo B., Sinigaglia L. – Reumatologia. Ed. Cortina. Milano; **1989**.
3. Lucherini T., Cecchi E., Schiavetti L. – Reumatismo cronico osteofitico. *in* Trattato di Reumatologia. Milano; **1954**.
4. Mannoni A. et Al. – Epidemiological profile of symptomatic osteoarthritis in older adults: a population based study Dicomano, Italy. *Ann. Rheum. Dis.* 62:576-578; **2003**.
5. Mariconti P., Milani L. – Terapia infiltrativa *low dose* nella tendinopatia degenerativa di caviglia in danzatori professionisti. *La Med. Biol.*, **2012/3**, 15-24.
6. Mele G., Ottaviani M., Di Domenica F. – Il trattamento riabilitativo nell'acromioplastica secondo Neer in pazienti con lesione della cuffia dei rotatori. *Giorn. Ital. Med. Riab.* 1(IX):40-58; **1995**.
7. Melegati G., Ottaviani M., Caserta A. – Il trattamento conservativo della sindrome da conflitto sub-acromiale: tecnica e risultati a breve termine. *Atti del XIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Artroscopia.* 119-121; **1997**.
8. Milani L. – Un nuovo e raffinato trattamento iniettivo delle patologie algiche a carico dell'Apparato locomotore. Le proprietà *bio-scaffold* del collagene e suo utilizzo clinico. *La Med. Biol.*, **2010/3**; 3-15.
9. Milani L. – I *Collagen Medical Devices* nel trattamento locale delle artro-reumopatie algiche. - Rassegna degli Studi Clinici e *Clinical Assessment* 2010-2012. **2013/2**, 1-18.
10. Ottaviani M., Mele G., Di Domenica F. – La sindrome da *impingement*: trattamento riabilitativo. *Reum.* 47(3) suppl. N°2:248; **1995**.
11. Ottaviani M., Mele G. – La rottura della cuffia dei rotatori: studio epidemiologico, clinico e diagnostico. *La Riabilitazione.* 31 (7): 17-24; **1998**.
12. Posabella G. – Terapia della condropatia femoro-rotulea con MD Knee + Zeel® T veicolati con propulsione di O<sub>2</sub> vs nimesulide + condroitinsolfato. *La Med. Biol.*, **2011/3**, 3-11.
13. Provenzano P.P., Vanderby Jr. R. – Collagen fibril morphology and organization: implications for force transmission in ligament and tendon. *Matrix Biology.* 25: 71-84; **2006**.
14. Ruiu D.E. – Medical Device iniettabili a base di collagene. Stato dell'arte e *overview* degli studi clinici. *Advanced Therapies.* 1-30:3; **2012**.

N.d.R.

Le voci bibliografiche **5, 8, 9 e 12** sono consultabili su [www.medibio.it](http://www.medibio.it) → **La Medicina Biologica**

### Riferimento bibliografico

OTTAVIANI M. – Trattamento delle patologie articolari con *Collagen Medical Devices*.  
– Studio clinico su 257 pazienti.  
*La Med. Biol.*, **2014/3**; 11-21.

### autore

#### Dr.ssa Morena Ottaviani

– Specialista in Medicina Fisica e Riabilitazione  
– Esperto in Regolazione Biologica e Medicine Complementari  
– Diploma in Omeopatia, Omotossicologia e Discipline Integrate

C.M.R. - Centro Medico Riabilitativo  
Via Francolano, 121

I – 16030 Casarza Ligure (GE)



THERAPEUTICS

C. Massullo

## RIASSUNTO

Le lumbalgie sono una delle più frequenti patologie della nostra epoca. Per la molteplicità dei fattori causali e concausali, rappresentano uno degli argomenti più discussi della medicina; numerosi studi dimostrano che il 60-80% della popolazione generale è colpita almeno una volta nella vita da un episodio lumbalgico che può recidivare nel 90% dei casi.

La fascia di età maggiormente colpita è quella compresa tra i 30 e i 50 anni, anche se, come ben noto in ambito medico sportivo, una consistente percentuale interessa individui al di sotto dei 20 anni. L'evento più frequente in Medicina dello Sport è rappresentato da forme irritative dell'anello fibroso la cui eziopatogenesi va ricercata nella peculiare biomeccanica del rachide lombare. Ad un'attenta analisi il disco intervertebrale va incontro più facilmente a lesioni non a seguito di forze compressive, ma a sollecitazioni combinate di flessione laterale-rotazione, in quanto le vertebre lombari, anatomicamente, non hanno le caratteristiche per sopportare questo tipo di sollecitazione, caratteristica della gestualità atletica.

La forza e la velocità che caratterizzano l'attività sportiva possono lesionare l'anello fibroso formato da strati concentrici di fibre collagene orientate di 30° sull'asse orizzontale e di 120° con le fibre adiacenti. Poiché il danno discale è rappresentato dalla lesione delle fibre collagene dell'anello fibroso, poter disporre nella prassi di *Collagen Medical Device* iniettabili specifici che rimpiazzino il *down collagenico*, consente un innovativo e concreto strumento di prevenzione, riparazione e terapia del processo di invecchiamento delle strutture intra-articolari, periarticolari e dei tessuti mesodermici *vicini* di sostegno.

Vengono presentati due casi clinici, estrapolati dalla pratica ambulatoriale dell'autore, come esempi di protocollo terapeutico.

## PAROLE CHIAVE

ATLETA, LESIONE DISCALE, BIOMECCANICA VERTEBRALE, OSTEOPATIA, GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES

**SUMMARY:** Low back pain is one of the most frequent diseases of our time and, due to the multiplicity of causative factors and concomitant causes, it represents one of the most controversial issues of medicine; numerous studies have demonstrated that 60-80% of humans are affected at least once in their lifetime by a low back pain episode that may recur in 90% of cases.

## I GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICE NELLA RIPRESA FUNZIONALE DOPO TRAUMI SPORTIVI – CASE REPORTS

*GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICE IN FUNCTIONAL RECOVERY FROM SPORTS TRAUMATOLOGY. – CASE REPORTS*

Nella popolazione generale il *mal di schiena* rappresenta, dopo la corizza comune, la più frequente malattia dell'uomo.

– Circa l'80% della popolazione generale è destinato, nel corso di vita, a soffrire di lumbalgia (Linee guida INAIL in vigore dal 2008).

La maggior parte degli studi scientifici dedicati evidenzia una presenza an-

nale della sintomatologia nel 50% degli adulti in età lavorativa; di questi il 15-20% ricorre a terapie fisiche e/o farmacologiche.

La lumbalgia interessa entrambi i generi e in ugual misura; la sua insorgenza risulta più frequente tra i 30 e i 50 anni di età.

In virtù dei cambiamenti socio-culturali che stanno caratterizzando i paesi indu-

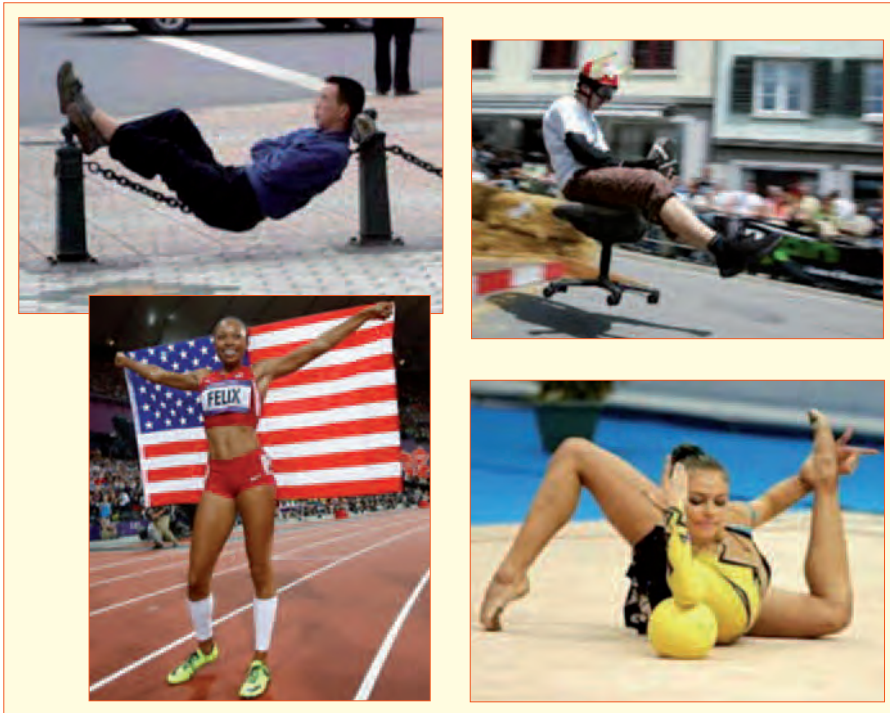
The most affected age group is the adult one, ranging between 30 and 50 years. Nevertheless, as it is well known in Sports Medicine, a substantial average affects individuals under 20. The most frequent occurrence in Sports Medicine is represented by irritative forms of the annulus fibrosus whose etiology should be sought in the particular biomechanics of the lumbar spine. If analysed carefully, it can be understood that the intervertebral disc can be damaged more easily not by compressive forces, but by the combined stress of lateral bend and rotation, because the lumbar vertebra has no anatomic features to bear this kind of stress, which is typical of the athletic gestures. The force and speed that characterize sports activities may thus damage the annulus fibrosus, which is formed by concentric layers of collagen fibers, oriented at an angle of 30° on a horizontal axis and at an angle of 120° with the adjacent

fibers. As the disc damage is represented by the collagen fibers lesion of the annulus fibrosus, the possibility of using Guna Collagen Medical Devices – which are specific, injectable, and replace the lack of collagen – gives an innovative and practical tool for the prevention, repair and treatment of the aging process of the intra-articular and periarticular structures as well as supporting the neighbouring mesodermal tissues.

In this article are presented two clinical cases from the author's outpatient practice, as examples of treatment protocol.

**KEY WORDS:** ATHLETE, DISC LESION, VERTEBRAL BIOMECHANICS, OSTEOPATHY, GUNA COLLAGEN MEDICAL DEVICES





strializzati, l'età d'insorgenza tenderà sempre più ad abbassarsi.

– La lombalgia comporta altissimi costi individuali e sociali in termini di indagini strumentali e trattamenti, di riduzione della produttività e di diminuzione delle capacità a svolgere le comuni attività quotidiane.

Nelle persone di età inferiore ai 45 anni, la lombalgia e la cervicaglia sono le più comuni cause di disabilità.

Nel tempo sono francamente migliorate le condizioni lavorative, con riduzione dei carichi di lavoro.

– Nonostante la medicina abbia sviluppato nuove possibilità di diagnosi e di cura, l'inabilità al lavoro causata dalla lombalgia è in costante aumento.

*“È da ritenersi quindi che la medicina, in particolare quella preventiva, non sia intervenuta sul problema in maniera adeguata”* (Linee guida INAIL in vigore dal 2008).

La medicina è stata contraddetta dai risultati sul fatto che la meccanizzazione abbia ridotto le possibilità di produrre danni all'Apparato osteoarticolare, in particolar modo alla colonna vertebrale. Poiché il problema non risiede nella

riduzione della forza muscolare, gli atleti, con la loro prestanta fisica, non hanno minori rischi di incorrere in patologie acute-croniche del rachide.

La casistica in ambito medico-sportivo non è differente; al contrario, una consistente percentuale di casi interessa individui di età inferiore ai 20 anni (Candela and Dragoni, 1998).

Così, alla domanda *“...cosa posso fare per il mio mal di schiena?”*, i medici hanno semplicisticamente risposto per moltissimi anni *“faccia attività fisica”*, oppure *“faccia un po' di nuoto...”*.

I risultati – tuttavia – non sono stati incoraggianti, tanto che nel dubbio si continuano a suggerire *“riposo”* per l'atleta ed *“attività fisica”* per il sedentario.

Pertanto vi è da chiedersi perché sia gli atleti sia i sedentari continuano a soffrire di lombalgia.

Di fatto, lo sport produce effetti contraddittori sul rachide lombare: rafforza le masse muscolari con effetto protettivo sulle strutture discali, ma i microtraumi prodotti dalle sollecitazioni ripetute del-

la pratica sportiva possono risultare nocivi (Danowski and Chanussot, 1998).

Gli sport più frequentemente coinvolti nelle patologie del rachide lombare sono: **ginnastica, calcio, canoa, canottaggio, lotta, sollevamento pesi, tennis e golf.**

L'osservazione di una RMN in cui si evidenzia la presenza di protrusioni discali rappresenta l'evento più frequente in Medicina dello Sport, confermando l'ipotesi, che nasce dall'esperienza clinica, di prevalenti forme irritative dell'anello fibroso, delle strutture muscolari, tendinee e legamentarie delle lombalgie da sport, quale espressione di un disordine funzionale del rachide lombare.

– Molto più rare, infatti, risultano le forme degenerative artrosiche o le ernie discali (Candela and Dragoni, 1998).

► Nelle lombalgie da sport l'evenienza più comune è rappresentata dalla sofferenza-lesione discale a livello di **L4-L5** e/o di **L5-S1**.

Si distinguono:

**1)** lombalgia discale vera, in cui la lesione discale è direttamente responsabile del dolore;

**2)** lombalgia da instabilità segmentaria, in cui il deterioramento discale e la conseguente instabilità risultano essere la causa. In questo caso sono coinvolte anche le articolazioni posteriori ed il legamento interspinoso che divengono fonte associata di dolore, in quanto strutture riccamente innervate.

Per comprendere la causa del deterioramento del disco intervertebrale lombare occorre ricordare alcuni aspetti di biomeccanica vertebrale.

Proprietà biomeccanica importante del rachide è la viscoelasticità, che permette a questa struttura una deformazione continua dei tessuti, a condizione che la forza applicata sia lenta e progressiva (Bersi, 1995).

– Questa situazione è raramente riscontrata nella pratica sportiva in cui, per definizione, la gestualità è portata sempre alla massima espressione della velocità e dell'escursione articolare.



Schematicamente, dal punto di vista biomeccanico, nel rachide è possibile considerare due comparti: l'osso e le strutture molli (disco, legamenti, muscoli).

Le capacità di resistenza dell'osso sono maggiormente importanti in compressione (resistenza ai carichi) (Bersi, 1995) (FIG. 1).

Le capacità di resistenza dei tessuti molli, come il complesso discale (anello fibroso + nucleo polposi + legamenti) sono più importanti in tensione (resistenza allo stiramento) (Bersi, 1995) (FIG. 1).

Per rispondere a queste esigenze, il disco intervertebrale è caratterizzato da un'anatomia funzionale molto complessa: l'anello fibroso – infatti – è costituito da fibre collagene orientate di 30° su un asse orizzontale e di 120° rispetto alle fibre adiacenti (FIG. 2).

– Tali fibre sono in grado di resistere unicamente alle forze di tensione (Antoniu et Al., 1996; Hayes et Al., 2001). Il nucleo polposi è meno ricco in fibre collagene ed è costituito in prevalenza da proteoglicani (idrofili) (Adams et Al., 1977; Hayes et Al., 2001; Cs-Szabo et Al.,



FIG. 1

2002; Sztrolovics et Al., 2002): l'insieme acquisisce caratteristiche organolettiche di un gel incompressibile.

I rischi di sollecitazione in tensione dell'anello fibroso oltre la fisiologia sono molto più elevati nelle sollecitazioni

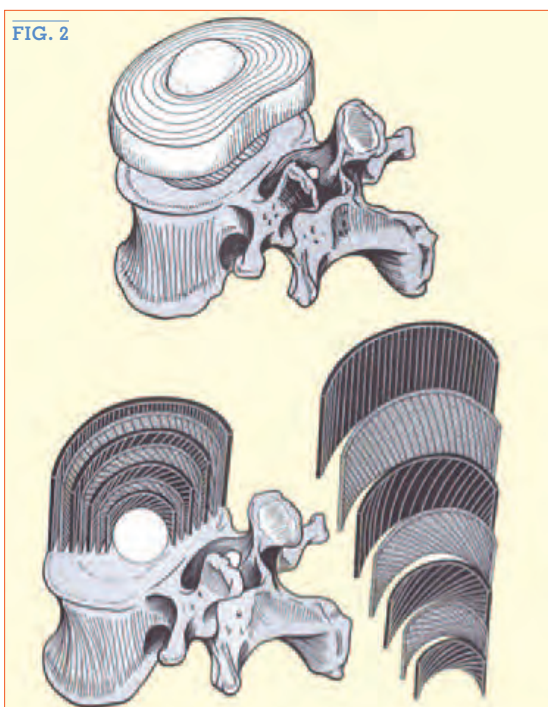


FIG. 2

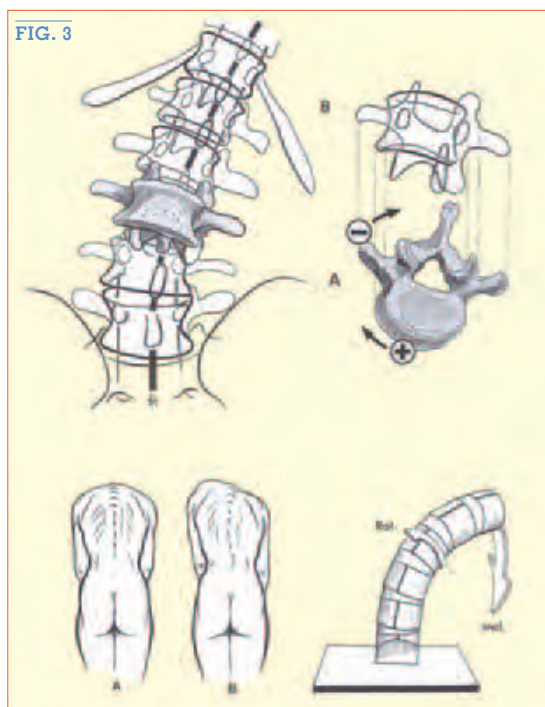


FIG. 3

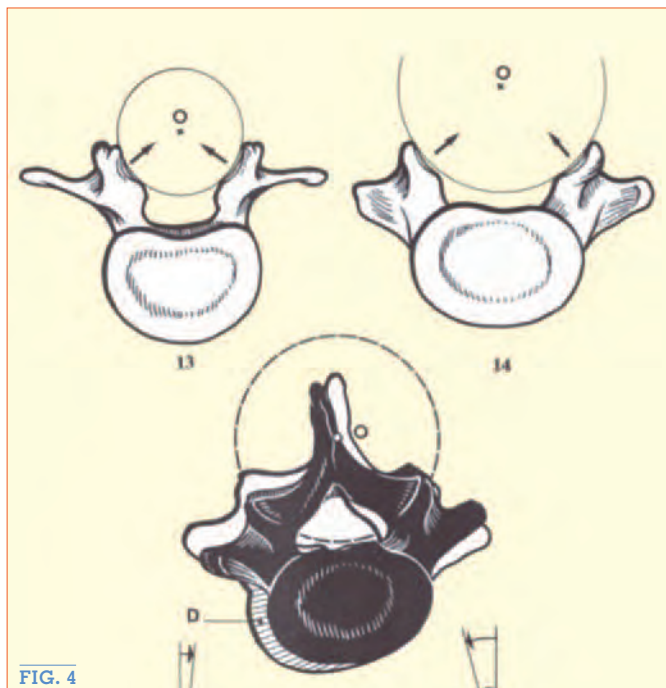


FIG. 4

Le faccette articolari delle vertebre lombari fanno sì che il movimento di rotazione avvenga attorno ad un asse che non corrisponde al centro dei piatti vertebrali, ma che è situato alla base del processo spinoso (Kapandji, 2002) (FIG. 4).

Pertanto, quando una vertebra ruota sull'altra, ne consegue che questo movimento si accompagni obbligatoriamente ad uno scivolamento laterale del corpo vertebrale sollecitato in torsione. Ciò produce una messa in tensione delle fibre dell'anello fibroso che, tipicamente nell'estremizzazione del movimento sportivo, può oltrepassare la resistenza della struttura interessata con l'instaurarsi di un possibile, progressivo, danno anatomico dovuto al **cedimento delle fibre collagene**.

Occorre – inoltre – sottolineare che, nella casistica ambulatoriale, le sofferenze o le lesioni discali lombari sono molto frequentemente localizzate ai segmenti vertebrali L4-L5 e L5-S1.

– Ciò è verosimilmente dovuto al fatto che L4 e L5 sono le uniche due vertebre ad essere collegate al bacino dai legamenti ileo-lombari (FIG. 5) e che possono risentire delle sollecitazioni ascendenti dagli arti inferiori che, in caso di rigidità o di sollecitazioni violente, come accade nella gestualità sportiva, possono trascinarsi il movimento rotatorio vertebrale oltre il limite della fisiologia.

Contrariamente a quanto generalmente si ritiene, non si può più imputare il danno discale primariamente alle sollecitazioni compressive, come quelle dei sobbalzi della corsa, ma ad una serie di cause, quali:

- trazioni violente che i muscoli degli arti inferiori esercitano sul bacino;
- bacino che, tramite i legamenti ileo-lombari, trascina in rotazione i corpi vertebrali di L4 e di L5;
- faccette articolari delle vertebre lombari che non favoriscono la rotazione;
- traslazione del corpo vertebrale.

Questa è la serie di eventi che produce possibile lesione delle **fibre collagene** dell'anello fibroso di entità ingrave-

combinata in flessione-rotazione. Sono proprio queste le sollecitazioni più ricorrenti nella gestualità sportiva che, oltretutto, avvengono a velocità molto elevata (FIG. 3).

– Si tratta di movimenti che non possono essere disgiunti e che sono governati dalle 2 Leggi enunciate da Fryette (Harrison H. Fryette, 1878-1960) e precisamente:

**I Legge:** quando una vertebra o un segmento vertebrale si trova in *easy flexion* (flessione neutra), qualsiasi inclinazione laterale comporterà automaticamente una rotazione opposta dei corpi vertebrali, verso la convessità.

**II Legge:** quando una vertebra si trova in estensione o in flessione forzata, per effettuare una latero-flessione, è necessariamente sottoposta dapprima ad una rotazione dallo stesso lato, verso la concavità.

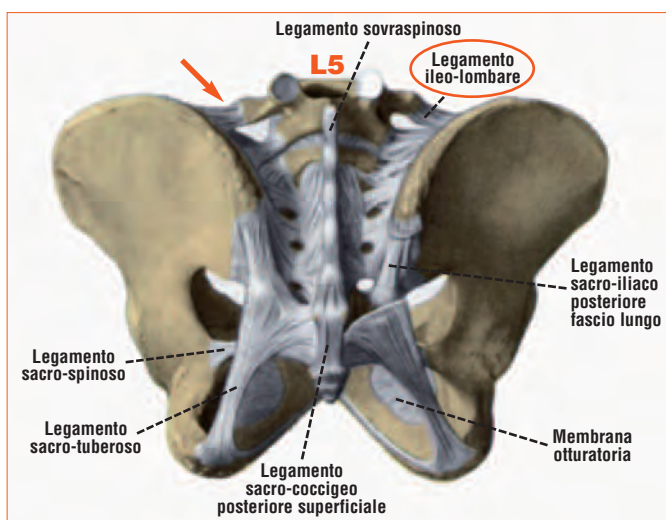
Sono proprio i movimenti di rotazione, inevitabili, che mettono a rischio l'integrità del rachide lombare.

– Generalmente si considerano le vertebre lombari come estremamente libere nelle rotazioni, in quanto non possiedono strutture che ne ostacolano il movimento, come le coste nelle vertebre toraciche.

FIG. 5

Da Netter F.H. – Atlante di Anatomia Umana. EDRA Ed., 2014.

– Traduzione della Redazione.





scente fino all'erniazione del nucleo polposo.

Poichè il danno discale è rappresentato dalla lesione delle fibre collagene dell'anello fibroso, poter disporre nella prassi di **Collagen Medical Device iniettabili specifici** che rimpiazzino il *down* collagenico, consente un innovativo e concreto strumento di prevenzione, riparazione e terapia del processo di invecchiamento delle strutture intra-articolari, periarticolari e dei tessuti mesodermici *viciniori* di sostegno (Milani, 2010, 2013).

Nel personale studio di Medicina dello Sport e di Osteopatia, vengono assistiti quotidianamente atleti che presentano patologie osteo-artro-mio-fasciali.

– Il trattamento terapeutico combinato **Medicina manuale + Guna Collagen MDs** consente di accelerare i processi riparativi, riducendo i tempi di recupero dell'atleta e di avere garanzia di una più stabile riparazione tissutale, soprattutto nei casi tendenti alla recidiva.

## CASE REPORTS

Tra gennaio 2014 e dicembre 2015 sono stati trattati **43 atleti professionisti**. Gli sportivi amatoriali sono stati esclusi.

Tutti gli atleti sono stati trattati per lombalgia acuta (o per recidive) riconducibile a sofferenza-lesione discale in assenza di erniazioni RMN documentate.

– Gli atleti, di età compresa tra 19 e 32 anni, praticavano i seguenti sport: Calcio (9), Atletica Leggera, disciplina Corsa (7), Equitazione, disciplina Salto Ostacoli (6), Pallavolo (6), Triathlon (5), Canottaggio (5), Scherma (3) e Karate (2).

Trattamento: Terapia manuale + Terapia iniettiva con **Guna Collagen MD-Lumbar + Guna Collagen MD-Muscle + Guna Collagen MD-Matrix**, iniezioni s.c. con ago 30G, 13mm, 4-5 cm lateralmente ai processi spinosi di L4, L5 e S1.

Vengono presentati due esempi emblematici del protocollo terapeutico adottato, utilizzando come indicatore di efficacia del trattamento il ritorno rapido all'attività sportiva.

### CASO 1

Femmina, 26 anni, praticante Equitazione, disciplina Salto Ostacoli.

Nel Giugno 2014 caduta in gara, durante un salto, a causa di un errore tecnico. La paziente accusa forte dolore lombare che nei giorni successivi si aggrava, fino alla cessazione dell'attività sportiva. RMN negativa per ernie discali.

La paziente viene trattata con Terapia manuale: allungamento muscolare per ischio-crurali, intra- ed extrarotatori, ileopsoas; manipolazioni delle articolazioni sacro-iliache e dorsali basse.

Torna ad allenarsi dopo due sedute di Terapia manuale.

Residuando un dolore/fastidio di fondo, a distanza di un mese, l'atleta si convince della necessità di integrare la terapia manuale con la terapia infiltrativa con Guna Collagen Medical Device con frequenza: 2 sedute/sett. x 2 sett.; in seguito 1 seduta/sett. x 6 sett.

La terapia include:

**Guna Collagen MD-Lumbar** 1 fiala + **Guna Collagen MD-Matrix** 1 fiala, iniettati s.c. con ago 30G 13 mm, 4-5 cm lateralmente ai processi spinosi di L4, L5 e S1.

– Dopo 3 applicazioni si assiste a completa remissione del dolore; la paziente – comunque – conclude il ciclo di terapia.

### Commento

L'impossibilità di astenersi completamente dall'attività fisica (per la necessità di allenare il cavallo) non ha permesso – inizialmente – una riparazione ottimale della lesione.

L'infiltrazione loco-regionale di Guna Collagen MD-Lumbar (specifico per

area scheletrica) + Guna Collagen MD-Matrix (specifico per la matrice extracellulare), ha indotto la deposizione di fibre collagene nella regione danneggiata, portando – così – la paziente alla completa guarigione.

### CASO 2

Maschio, 28 anni, praticante Calcio nel ruolo di attaccante.

Nel Settembre 2014 si verifica un blocco lombare acuto dopo una sessione di allenamento di preparazione atletica in palestra, con immediata cessazione dell'attività sportiva.

L'atleta viene trattato dal medico della squadra di appartenenza con FANS x 5 gg. e dall'osteopata per 3 sedute + 8 applicazioni di Tecarterapia.

Il calciatore torna agli allenamenti dopo 15 gg, benché non completamente in forma.

Al peggioramento della sintomatologia giunge alla nostra osservazione.

– La RMN evidenzia *“modesta protrusione discale in sede posteriore mediana tra L4-L5 e L5-S1. Non sono presenti ernie discali”*.

Si procede con trattamento in allungamento muscolare per ischio-crurali, intra- ed extrarotatori, ileopsoas + terapia infiltrativa con collagene alla frequenza di 3 sedute/sett. x 1 sett.; 2 sedute/sett. x 2 sett.; 1 seduta/sett. x 5 sett.

La terapia include:

**Guna Collagen MD-Lumbar** 1 fiala + **Guna Collagen MD-Muscle** 1 fiala + **Guna Collagen MD-Matrix** 1 fiala, iniettati s.c. con ago 30G 13 mm, 4-5 cm lateralmente ai processi spinosi di L4, L5 e S1.

– Dopo 3 applicazioni il paziente torna gradualmente agli allenamenti; dopo 7 applicazioni (3 settimane) gioca una partita per tutti i 90 minuti.

Permangono “fastidi” nei primi movimenti del mattino fino alla 9ª seduta.



## Commento

Questo paziente presentava marcata rigidità della muscolatura della catena cinetica posteriore degli arti inferiori, per cui la sola terapia manipolativa vertebrale non era stata sufficiente a rimuovere la causa primaria del problema, con conseguente amplificazione della lesione.

– La terapia in allungamento muscolare è finalizzata al recupero biomeccanico vertebrale; la terapia infiltrativa con Guna Collagen MD-Lumbar (specifico per area scheletrica) + Guna Collagen MD-Matrix (specifico per la matrice extracellulare) + Guna Collagen MD-Muscle (specifico per il Tessuto muscolare) ha permesso di neutralizzare le concomitanti infiammazioni e degenerazioni discali. ■

## Bibliografia

- Adams P. *et Al.* – Biochemical aspects of development and ageing of human lumbar intervertebral discs. *Rheumatol Rehab.* 16:22-29. 34; **1977**.
- Antoniou J. *et Al.* – The human lumbar intervertebral disc: evidence for changes in the biosynthesis and denaturation of the extracellular matrix with growth, maturation, ageing, and degeneration. *J. Clin. Invest.* 98, 996-1003; **1996**.
- Bersi G. – Il dolore lombare, guida alla comprensione e cura. Utet Ed.; **1995**.
- Candela V., Dragoni S. – Traumatologia dello sport. Eziopatogenesi-clinica-indagini non invasive e Riabilitazione funzionale. Rhône-Poulenc-Rorer Ed.; **1998**.
- Cs-Szabo G. *et Al.* – Changes in mRNA and protein levels of proteoglycans of the anulus fibrosus and nucleus pulposus during intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 15;27(20):2212-9; Oct **2002**.
- Danowski R., Chanussot J.C. – Traumatologia dello sport. Edizione italiana a cura di Enrico Bossi e Claudio Ronzani. Masson Ed.; **1998**.
- Hayes A.J. *et Al.* – Extracellular matrix in development of the intervertebral disc. *Matrix Biology* 20(2):107-21; May **2001**.
- Kapandji I.A. – Fisiologia Articolare. Maloine Ed.; **2002**.
- 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.
- Milani L. – I Collagen Medical Devices nel trattamento locale delle artro-reumatopatie algiche. - Rassegna degli Studi Clinici e *Clinical Assessment* 2010-2012. *La Med. Biol.*, **2013**/2; 3-18.
- Sztrolovics R. *et Al.* – The characterization of versican and its message in human articular cartilage and intervertebral disc. *J. Orthop. Res.* 20 (2), 257-266; **2002**.

## Sono – inoltre – stati consultati:

- Busquet L. – Les chaînes musculaires. Frison-Roche Ed.; **2000**.
- Fox E.L. *et Al.* – The Physiological Basis of Physical Education and Athletics. C. Brown Ed.; **1989**.
- Hochschild J. – Strukturen und Funktionen begreifen. Funktionelle Anatomie - Therapierrelevante Details. George Thieme Verlag; **2002**.
- Hutton W.C. *et Al.* – Does long term compressive loading on the intervertebral disc cause degeneration? *Spine* 25: 2993-3004; **2000**.
- Mwale F. *et Al.* – Distinction between the extracellular matrix of the nucleus pulposus and hyaline cartilage: a requisite for tissue engineering of intervertebral disc. *European Cells and Materials* Vol 8; 58-64; **2004**.
- Netter F.H. – Atlante di Anatomia Umana. EDRA Ed.; **2014**.
- Salminen J.J. *et Al.* – Recurrent low back pain and early disc degeneration in the young. *Spine* 24: 1316-1321; **1999**.
- Sive J.I. *et Al.* – Expression of chondrocyte markers by cells of normal and degenerate intervertebral discs. *Mol Pathol* 55: 91-97; **2002**.

**Testo elaborato dalla relazione dell'autore tenuta al 1° Congresso Internazionale "Il Collagene nelle patologie dell'Apparato muscolo-scheletrico. Un viaggio attraverso la terapia del dolore, la riparazione tissutale ed il recupero funzionale", Milano, 19 novembre 2016.**

– Per report del Congresso vedi *La Medicina Biologica* 2017/1; 76-7.

## Riferimento bibliografico

MASSULLO C. – I Guna Collagen Medical Device nella ripresa funzionale dopo traumi sportivi – *Case reports*. *La Med. Biol.*, **2017**/2; 45-50.

## Autore

### Dr. Carlo Massullo

– Specialista in Medicina dello Sport  
– Esperto in Medicina Fisica, Riabilitazione e Osteopatia

Via Lazio

I – 01028 Orte (VT)

# MD-SHOULDER

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Iris, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-SHOULDER è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-SHOULDER è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità articolare della spalla e dell'arto superiore, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-SHOULDER da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- Migliorare la mobilità dell'articolazione della spalla e dell'arto superiore.
- Favorire la distensione muscolare.
- Sostenere le strutture muscolari.
- Alleviare il dolore localizzato e quello causato dal movimento.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

1-2 trattamenti alla settimana per 10 settimane consecutive.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile periarticolare (l'area di applicazione deve essere asettica; introdurre l'ago in prossimità dell'articolazione ad una profondità di 2-4 mm)*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile intraarticolare*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.

Si consiglia l'applicazione di anestetico locale sulla cute trattata.

- Aghi: sterili da 22 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-SHOULDER. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Le algie a carico della spalla richiedono la diagnosi differenziale con la sindrome cervicale cronica, cardiopatia ischemica (acuta/cronica, solo per spalla sinistra), colecistite/colelitiasi (solo per spalla destra), cervico-brachialgia, trigger point muscolare del muscolo trapezio.

Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area dell'iniezione. **TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.**



**Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.**

### Modalità d'uso

MD-SHOULDER può essere utilizzato da solo oppure associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale. Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto al manifestarsi di dolori acuti, MD-SHOULDER può essere associato a MD-NEURAL, MD-POLY ed a MD-MUSCLE (uno o più di questi).

Inoltre nei casi in cui si richieda una terapia di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione di rallentamento dell'invecchiamento fisiologico, MD-SHOULDER può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TISSUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Periartrite scapolo-omerale (in associazione con MD-POLY).
- Sindrome della cuffia dei rotatori (in associazione con MD-MUSCLE).
- Sindrome spalla-braccio (in associazione con MD-NEURAL e MD-MUSCLE).
- Spalla "ghiacciata" (in associazione con MD-MUSCLE).
- Spalla dolorosa secondaria a lussazione (terapia post-riduzione, in associazione con MD-NEURAL).
- Epicondilitie (in associazione con MD-NEURAL e MD-POLY).

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

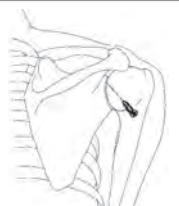
Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.



Treatment of the anterior part. The patient's hand is supported on the thigh, while the shoulder muscles are relaxed. The glenohumeral joint can be palpated with the fingers between the coracoid process and the acromion. Since the shoulder is rotated inward, the acromion can be palpated by rotating the shoulder towards the interior and perceiving the space between the acromion and the coracoid process. Introduce a 22 G needle laterally to the coracoid process. Direct the needle into the articular space.

Spalla – Trattamento iniettivo intraarticolare, parte anteriore

Treatment of the posterior part. The posterior part of the shoulder joint can be identified by rotating the patient's arm. This position can be obtained by supporting the patient's hand on the ipsilateral side of the shoulder. The acromion can be palpated by rotating the shoulder laterally with respect to the coracoid process. Introduce a 22 G needle 1 cm inferiorly to the posterior part of the acromion and direct it forward and medially.



CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema di gestione qualità UNI CEI EN ISO 13485:2016 CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-HIP

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Fosfato di Calcio, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-HIP è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-HIP è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità della articolarietà dell'anca, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-HIP da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- Migliorare la mobilità articolare dell'anca.
- Favorire la distensione muscolare della zona lombosacrale.
- Sostenere le strutture muscolari periarticolari.
- Alleviare il dolore localizzato, o il dolore provocato dal movimento articolare o da vizi posturali.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

1 trattamento alla settimana per 10 settimane consecutive.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile periarticolare (l'area di applicazione deve essere asettica; introdurre l'ago ad una profondità di 6-8 mm)*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile intraarticolare*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.

Si consiglia l'applicazione di un anestetico locale sulla cute trattata.

- Aghi: sterili da 22 G.
- Siringhe: da 2 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

I pazienti in terapia anticoagulante o dall'accertata fragilità capillare dovrebbero essere tenuti sotto stretta osservazione durante la terapia.

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-HIP. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Le coxalgie richiedono la diagnosi differenziale con algie secondarie a tumori primitivi o metastatici, nevralgie riflesse di origine lombare, ernia inguinale. Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento. È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri patogeni potrebbero produrre ascesso nell'area di iniezione. **TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.**



Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.

### Modalità d'uso

MD-HIP può essere utilizzato da solo oppure associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale.

Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto al manifestarsi di dolori acuti, MD-HIP può essere associato a MD-NEURAL, MD-POLY e MD-MUSCLE (uno o più di questi).

Inoltre nei casi in cui si richieda una terapia di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione di rallentamento dell'invecchiamento fisiologico, MD-HIP può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TISSUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Coxartrite.
- Infiammazione della capsula articolare dell'anca.
- Coxartrite in artrite reumatoide (in associazione con MD-POLY).
- Coxalgia di origine muscolare (in associazione con MD-MUSCLE).
- Coxalgia di origine nervosa (burning hip, in associazione con MD-NEURAL).
- Coxalgia da allettamento prolungato.

La somministrazione può variare secondo necessità individuale.

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.



La borsa trocanterica è situata sopra la sporgenza laterale del grande trocantere femorale. L'infiltrazione intraarticolare dell'anca può essere effettuata anteriormente o lateralmente, a paziente supino. L'area anatomica di riferimento è situata a circa 2 cm sotto il bordo superiore del grande trocantere tra il suo bordo anteriore e quello posteriore. Fare un segno sulla cute di quest'area e garantire le condizioni di asepsi. Introdurre un ago da 22 G parallelamente rispetto al pavimento e perpendicolarmente rispetto alla guaina femorale.

Anca – Trattamento iniettivo intraarticolare dell'anca

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa a Impetto Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
del proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-KNEE

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Arnica, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-KNEE è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-KNEE è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità dell'articolazione del ginocchio, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-KNEE da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- ⇒ Migliorare la mobilità del ginocchio.
- ⇒ Favorire la distensione muscolare.
- ⇒ Alleviare il dolore al ginocchio e proiettato durante il movimento.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

1 trattamento alla settimana per 10 settimane consecutive.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile periarticolare (l'area di applicazione deve essere asettica; introdurre l'ago ad una profondità di 2-4 mm)*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile intraarticolare*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.

Si consiglia l'applicazione di anestetico locale sulla cute trattata.

- Aghi: sterili da 22 G.
- Siringhe: da 2 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti dovrebbero essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Le gonalgie richiedono la diagnosi differenziale con danneggiamenti ai legamenti collaterali o crociati, borsite prepatellare, patologie algiche a carico dell'anca, osteocondrite dissecante, artropatia a carattere prevalentemente infiammatorio, gotta, artrite settica.

Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area dell'iniezione. **TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.**



Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.

### Modalità d'uso

MD-KNEE può essere utilizzato da solo oppure associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale. Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto al manifestarsi di dolori acuti, MD-KNEE può essere associato a MD-NEURAL, MD-POLY ed a MD-MUSCLE (uno o più di questi).

Inoltre, nei casi in cui si richieda una terapia di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione di rallentamento dell'invecchiamento fisiologico, MD-KNEE può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TISSUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Gonartrosi (in associazione con MD-POLY).
- Artrosi femoro-rotulea.
- Gonalgie secondarie ad artrite reumatoide o ad altre patologie autoimmuni (in associazione con MD-POLY).
- Artrosinovite acuta o cronica secondaria ad artrosi o artrite reumatoide (in associazione con MD-POLY).
- Artrosinovite post-traumatica o post-chirurgica acuta e cronica.
- Lesioni traumatiche dei legamenti crociati o collaterali.
- Meniscopatie (in associazione con MD-MUSCLE).
- Preparazione all'intervento chirurgico di meniscectomia (in associazione con MD-MUSCLE).
- Terapia di mantenimento dopo intervento chirurgico al ginocchio (in associazione con MD-MUSCLE e MD-NEURAL).

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.



CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa a Impatto Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
del proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY



# MD-SMALL JOINTS

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Viola, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-SMALL JOINTS è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-SMALL JOINTS è un dispositivo medico utile a migliorare la mobilità delle piccole articolazioni (come quelle della mano, del piede e della caviglia), il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-SMALL JOINTS da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- ⇒ Migliorare la mobilità delle piccole articolazioni della mano, del piede e della caviglia.
- ⇒ Favorire la distensione muscolare.
- ⇒ Sostenere le strutture muscolari.
- ⇒ Alleviare il dolore localizzato e quello causato dal movimento articolare.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

1 trattamento alla settimana per 10 settimane consecutive.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile periarticolare (l'area di applicazione deve essere asettica; introdurre l'ago ad una profondità di 2-4 mm)*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile intraarticolare*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.

Si consiglia l'applicazione di anestetico locale sulla cute trattata.

- Aghi: sterili da 22 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Trattamento intraarticolare della caviglia

Le articolazioni del piede possono essere trattate mediante iniezioni intraarticolari. Questo trattamento è applicabile anche all'articolazione tibio-tarsica. Per quanto riguarda l'applicazione mediale o laterale, flettere il piede di circa 45 gradi.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-SMALL JOINTS. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Le algie alle mani, ai piedi ed alle piccole articolazioni richiedono diagnosi differenziale con nevralgie primarie, algie post-traumatiche, algie secondarie a fratture ossee recenti o pregresse.



Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento. È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascessi nell'area dell'iniezione. **TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.**

Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.

### Modalità d'uso

MD-SMALL JOINTS può essere utilizzato da solo oppure può essere associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale.

Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto al manifestarsi di dolori acuti, MD-SMALL JOINTS può essere associato a MD-NEURAL, MD-POLY ed a MD-MUSCLE (uno o più di questi).

Inoltre, nei casi in cui si richieda una terapia di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione di rallentamento dell'invecchiamento fisiologico, MD-SMALL JOINTS può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TISSUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Osteoartrite delle dita della mano.
- Rizoartrosi del pollice (Malattia di Forestier).
- Artralgia da alluce valgo.
- Sindrome del tunnel carpale (in associazione con MD-NEURAL).
- Malattia di De Quervain (in associazione con MD-NEURAL).
- Metatarsalgia.
- Metatarsalgia associata a neuroma di Morton (in associazione con MD-NEURAL).
- Artrite reumatoide della mano e del piede (in associazione con MD-POLY).
- Tendinopatia della mano e del piede secondaria a prolungata immobilizzazione.

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa a Impatto Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
del proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-SMALL JOINTS

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Viola, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-SMALL JOINTS è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-SMALL JOINTS è un dispositivo medico utile a migliorare la mobilità delle piccole articolazioni (come quelle della mano, del piede e della caviglia), il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-SMALL JOINTS da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- ⇒ Migliorare la mobilità delle piccole articolazioni della mano, del piede e della caviglia.
- ⇒ Favorire la distensione muscolare.
- ⇒ Sostenere le strutture muscolari.
- ⇒ Alleviare il dolore localizzato e quello causato dal movimento articolare.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

1 trattamento alla settimana per 10 settimane consecutive.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile periarticolare (l'area di applicazione deve essere asettica; introdurre l'ago ad una profondità di 2-4 mm)*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile intraarticolare*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.

Si consiglia l'applicazione di anestetico locale sulla cute trattata.

- Aghi: sterili da 22 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Trattamento intraarticolare della caviglia

Le articolazioni del piede possono essere trattate mediante iniezioni intraarticolari. Questo trattamento è applicabile anche all'articolazione tibio-tarsica. Per quanto riguarda l'applicazione mediale o laterale, flettere il piede di circa 45 gradi.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-SMALL JOINTS. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Le algie alle mani, ai piedi ed alle piccole articolazioni richiedono diagnosi differenziale con nevralgie primarie, algie post-traumatiche, algie secondarie a fratture ossee recenti o pregresse.



Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento. È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascessi nell'area dell'iniezione. **TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.**

Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.

### Modalità d'uso

MD-SMALL JOINTS può essere utilizzato da solo oppure può essere associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale.

Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto al manifestarsi di dolori acuti, MD-SMALL JOINTS può essere associato a MD-NEURAL, MD-POLY ed a MD-MUSCLE (uno o più di questi).

Inoltre, nei casi in cui si richieda una terapia di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione di rallentamento dell'invecchiamento fisiologico, MD-SMALL JOINTS può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TISSUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Osteoartrite delle dita della mano.
- Rizoartrosi del pollice (Malattia di Forestier).
- Artralgia da alluce valgo.
- Sindrome del tunnel carpale (in associazione con MD-NEURAL).
- Malattia di De Quervain (in associazione con MD-NEURAL).
- Metatarsalgia.
- Metatarsalgia associata a neuroma di Morton (in associazione con MD-NEURAL).
- Artrite reumatoide della mano e del piede (in associazione con MD-POLY).
- Tendinopatia della mano e del piede secondaria a prolungata immobilizzazione.

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa a Impatto Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
del proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-LUMBAR

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Hamamelis, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-LUMBAR è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-LUMBAR è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità della articolarietà della zona lombosacrale della colonna vertebrale, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-LUMBAR da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- Migliorare la mobilità lombare.
- Favorire la distensione muscolare della zona lombosacrale.
- Sostenere le strutture muscolari lombari.
- Alleviare il dolore localizzato, il dolore a riposo o causato dal movimento e da vizi posturali.

### Istruzioni per l'uso

Protocollo terapeutico per via periarticolare:

2 trattamenti per le prime 2 settimane; 1 trattamento fino a miglioramento della sintomatologia (in media 8-10 sedute). Patologie croniche: proseguire con 1 trattamento alla settimana per un mese fino a miglioramento della sintomatologia, e successivamente con 1 trattamento al mese, o – secondo necessità – ogni 45-50 giorni.

L'area di applicazione deve essere asettica; introdurre l'ago in prossimità delle articolazioni lombari e lombo-sacrali ad una profondità di 3-4 mm.

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-LUMBAR. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Le lombalgie richiedono la diagnosi differenziale da ernie del disco, algie secondarie a tumori primitivi o metastatici; dolore riflesso o riferito di origine viscerale.

Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre accesso nell'area di iniezione. TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.

Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.



### Modalità d'uso

MD-LUMBAR può essere utilizzato da solo oppure associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale.

Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto al manifestarsi di dolori acuti, MD-LUMBAR può essere associato a MD-NEURAL, MD-POLY ed a MD-MUSCLE (uno o più di questi).

Inoltre, nei casi in cui si richieda una terapia di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione di rallentamento dell'invecchiamento fisiologico, MD-LUMBAR può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TISSUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Lombalgia secondaria a degenerazione cartilaginea (osteoartrosi lombare e lombo-sacrale).
- Osteofitosi della colonna lombare.
- Lombalgia secondaria a trigger points muscolo-tendinei (in associazione con MD-MUSCLE).
- Lombalgia da vizio posturale (in associazione con MD-NEURAL e MD-MUSCLE).
- Alterazioni meccaniche dell'asse lombare e lombosacrale.
- Sindrome dei legamenti spinali lombari e lombo-sacrali.
- Sindrome sacro-iliaca.
- Radicolonevriti dei nervi spinali lombari e lombo-sacrali (in associazione con MD-NEURAL e MD-ISCHIAL).

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa a Impatto Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
del proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-LUMBAR

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Hamamelis, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-LUMBAR è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-LUMBAR è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità della articolarietà della zona lombosacrale della colonna vertebrale, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-LUMBAR da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- Migliorare la mobilità lombare.
- Favorire la distensione muscolare della zona lombosacrale.
- Sostenere le strutture muscolari lombari.
- Alleviare il dolore localizzato, il dolore a riposo o causato dal movimento e da vizi posturali.

### Istruzioni per l'uso

Protocollo terapeutico per via periarticolare:

2 trattamenti per le prime 2 settimane; 1 trattamento fino a miglioramento della sintomatologia (in media 8-10 sedute). Patologie croniche: proseguire con 1 trattamento alla settimana per un mese fino a miglioramento della sintomatologia, e successivamente con 1 trattamento al mese, o – secondo necessità – ogni 45-50 giorni.

L'area di applicazione deve essere asettica; introdurre l'ago in prossimità delle articolazioni lombari e lombo-sacrali ad una profondità di 3-4 mm.

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-LUMBAR. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Le lumbalgie richiedono la diagnosi differenziale da ernie del disco, algie secondarie a tumori primitivi o metastatici; dolore riflesso o riferito di origine viscerale.

Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre accesso nell'area di iniezione. TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.

Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.



### Modalità d'uso

MD-LUMBAR può essere utilizzato da solo oppure associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale.

Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto al manifestarsi di dolori acuti, MD-LUMBAR può essere associato a MD-NEURAL, MD-POLY ed a MD-MUSCLE (uno o più di questi).

Inoltre, nei casi in cui si richieda una terapia di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione di rallentamento dell'invecchiamento fisiologico, MD-LUMBAR può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TISSUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Lumbalgia secondaria a degenerazione cartilaginea (osteoartrosi lombare e lombo-sacrale).
- Osteofitosi della colonna lombare.
- Lumbalgia secondaria a trigger points muscolo-tendinei (in associazione con MD-MUSCLE).
- Lumbalgia da vizio posturale (in associazione con MD-NEURAL e MD-MUSCLE).
- Alterazioni meccaniche dell'asse lombare e lombo-sacrale.
- Sindrome dei legamenti spinali lombari e lombo-sacrali.
- Sindrome sacro-iliaca.
- Radicolonevriti dei nervi spinali lombari e lombo-sacrali (in associazione con MD-NEURAL e MD-ISCHIAL).

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa a Impatto Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
del proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-ISCHIAL

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Rhododendron, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-ISCHIAL è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-ISCHIAL è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità della parte inferiore della colonna vertebrale, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-ISCHIAL da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- ⇒ Migliorare la mobilità degli arti inferiori.
- ⇒ Favorire la distensione muscolare dei muscoli dell'arto inferiore.
- ⇒ Sostenere le strutture muscolari dei muscoli dell'arto inferiore.
- ⇒ Alleviare il dolore agli arti inferiori alla ripresa del movimento, dopo un periodo di stasi inattività prolungata.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

1 trattamento alla settimana per 10 settimane consecutive.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile periarticolare (l'area di applicazione deve essere asettica; introdurre l'ago in prossimità dell'articolazione sacro-iliaca ad una profondità di 2-4 mm)*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

La sciatalgia richiede la diagnosi differenziale con algie muscolari secondarie, ernia del disco conclamata, stenosi del canale vertebrale, sindrome della cauda equina.

Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre accesso nell'area di iniezione. TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.

Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.



### Modalità d'uso

MD-ISCHIAL può essere utilizzato da solo oppure associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale.

Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto al manifestarsi di dolori acuti, MD-ISCHIAL può essere associato a MD-NEURAL, MD-POLY ed a MD-MUSCLE (uno o più di questi).

Inoltre, nei casi in cui si richieda una terapia di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione di rallentamento dell'invecchiamento fisiologico, MD-ISCHIAL può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TIS-SUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Sciatalgia.
- Lombo-sciatalgia (in associazione con MD-LUMBAR e MD-NEURAL).
- Nevralgia lombare (in associazione con MD-MUSCLE).
- Sciatalgia post-chirurgica dopo intervento di ernia del disco L4-L5, L5-S1.
- Neuroma di Morton (in associazione con MD-NEURAL).

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa a Impatto Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
del proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-NECK

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Acido silicico, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-NECK è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-NECK è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità della colonna cervicale, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-NECK da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- ⇒ Migliorare la mobilità del tratto cervicale della colonna vertebrale.
- ⇒ Favorire la distensione muscolare della muscolatura cervicale.
- ⇒ Sostenere le strutture muscolari cervicali.
- ⇒ Sostenere le strutture muscolari cervicali in caso di vizi posturali.
- ⇒ Alleviare il dolore della colonna cervicale durante il movimento.

### Istruzioni per l'uso

Protocollo terapeutico:

1-2 trattamenti alla settimana per 10 settimane consecutive.

Modalità di somministrazione per via iniettabile periaricolare (l'area di applicazione deve essere asettica; introdurre l'ago ad una profondità di 2-4 mm)

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

I pazienti in terapia anticoagulante o dall'accertata fragilità capillare o affetti da patologie della coagulazione dovrebbero essere tenuti sotto stretta osservazione durante la terapia.

Contiene collagene di origine animale di specie suina.

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Le cervicalgie richiedono la diagnosi differenziale con le discopatie cervicali, algie secondarie a tumori primitivi o metastatici, spondilolistesi. Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento. È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area dell'iniezione. TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.

Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.



### Modalità d'uso

MD-NECK può essere utilizzato da solo oppure associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale.

Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto al manifestarsi di dolori acuti, MD-NECK può essere associato a MD-NEURAL, MD-POLY ed a MD-MUSCLE (uno o più di questi).

Inoltre nei casi in cui si richieda una terapia di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione di rallentamento dell'invecchiamento fisiologico, MD-NECK può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TISSUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Cervicalgia secondaria a degenerazione cartilaginea (osteoartrosi cervicale, in associazione con MD-POLY).
- Cervicalgia secondaria a trigger points muscolari (in associazione con MD-MUSCLE).
- Torcicollo (in associazione con MD-NEURAL).
- Cervicalgia comune (in associazione con MD-NEURAL e MD-MUSCLE).
- Colpo di frusta (in associazione con MD-NEURAL e MD-MUSCLE).
- Cervicalgia da vizi posturali (in associazione con MD-NEURAL e MD-MUSCLE).
- Alterazioni dell'asse della colonna (sindrome delle faccette articolari) (in associazione con MD-NEURAL).
- Sindrome dei legamenti spinali cervicali (in associazione con MD-NEURAL).
- Radicolonevriti cervicali (in associazione con MD-NEURAL).

La somministrazione può variare secondo necessità individuale.

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa e Impegno Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
del proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-THORACIC

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Cimicifuga, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-THORACIC è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-THORACIC è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità delle vertebre toraciche, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-THORACIC da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- ⇒ Migliorare la mobilità del tratto toracico della colonna vertebrale.
- ⇒ Favorire la distensione muscolare.
- ⇒ Sostenere le strutture muscolari nei disturbi da vizi posturali.
- ⇒ Alleviare il dolore localizzato e quello causato dal movimento e dai vizi posturali.

### Istruzioni per l'uso

Protocollo terapeutico per via periarticolare:

2 trattamenti per le prime 2 settimane; successivamente 1 trattamento fino a miglioramento della sintomatologia (in media 8-10 sedute). Per patologie croniche: proseguire con 1 trattamento alla settimana per un mese fino a miglioramento della sintomatologia, e successivamente con 1 trattamento al mese.

L'area di applicazione deve essere asettica; introdurre l'ago in prossimità delle articolazioni ad una profondità di 2-4 mm.

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-THORACIC. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Le dorsalgie richiedono la diagnosi differenziale con algie secondarie a tumori primitivi o metastatici; dolore riflesso e riferito a partenza viscerale. Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area dell'iniezione. TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.

Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.



### Modalità d'uso

MD-THORACIC può essere utilizzato da solo oppure associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale.

Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto al manifestarsi di dolori acuti, MD-THORACIC può essere associato a MD-NEURAL, MD-POLY ed a MD-MUSCLE (uno o più di questi).

Inoltre, nei casi in cui si richieda una terapia di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione di rallentamento dell'invecchiamento fisiologico, MD-THORACIC può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TISSUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Dorsalgie secondarie a disturbi degenerativi delle cartilagini della colonna vertebrale dorsale (osteoartrite dorsale) (in associazione con MD-POLY).
- Dorsalgie secondarie a scoliosi (in associazione con MD-MUSCLE e MD-NEURAL).
- Dorsalgie secondarie a trigger point dei muscoli del dorso (in associazione con MD-MUSCLE).
- Algie secondarie a osteofitosi della colonna dorsale (in associazione con MD-NEURAL).
- Dorsalgie secondarie a osteoporosi (in associazione con MD-NEURAL e MD-MUSCLE).
- Alterazioni dell'asse della colonna (sindrome delle faccette articolari costo-vertebrali) (in associazione con MD-NEURAL).
- Sindrome dei legamenti spinali dorsali (in associazione con MD-NEURAL).
- Radicolonevriti dei nervi spinali dorsali (in associazione con MD-NEURAL).

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa a Impatto Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
del proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-TISSUE

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Acido ascorbico, Gluconato di Magnesio, Piridossina cloridrato, Riboflavina, Tiamina cloridrato, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-TISSUE è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-TISSUE è inoltre destinato, per la sua particolare funzione, a contenere il deterioramento fisiologico della cute e del tessuto connettivo sottocutaneo e controbilanciare gli effetti dovuti al chrono-ageing e al foto-ageing, come:

- trattamento topico anti-invecchiamento
- rughe del viso e del collo
- rassodamento del layer connettivo sottocutaneo e perivascolare del viso e del collo
- alterazione del trofismo del tessuto connettivo del viso e del collo da inquinanti esogeni/dismetabolismi.

MD-TISSUE è un dispositivo medico utile per facilitare la mobilità, contrastando il fisiologico invecchiamento del tessuto connettivo, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-TISSUE da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- ⇒ Creare una barriera di difesa contro i radicali liberi.
- ⇒ Contrastare il fisiologico invecchiamento del tessuto connettivo.
- ⇒ Alleviare il dolore localizzato causato dal movimento.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

2 trattamenti per le prime 2 settimane, 1 trattamento fino a miglioramento della sintomatologia (in media 8-10 sedute). Eventualmente si può proseguire con 1 trattamento a settimane alterne per un massimo di 10 sedute. Patologie croniche: proseguire con 1 trattamento alla settimana per un mese fino a miglioramento della sintomatologia, e successivamente con 1 trattamento al mese.

- *Per via intradermica:* l'area di applicazione deve essere asettica; *Microiniezioni:* introdurre l'ago ad una profondità di 1-3 mm, effettuare microiniezioni da 0,2 ml – 0,3 ml in corrispondenza del tessuto da trattare.

*Tunnellizzazione:* 0,3 ml si applicano lungo la ruga tramite la tecnica della tunnellizzazione. Inserire l'ago quasi tangenziale per tutta la lunghezza della zona, quindi iniettare e contemporaneamente ritirare l'ago, mentre si applica a ventaglio il prodotto.

- *Per via periarticolare:* l'area di applicazione deve essere asettica, introdurre l'ago perpendicolarmente al piano cutaneo ad una profondità di 2-4 mm, effettuare microiniezioni da 0,3-0,5 ml.

#### Modalità di somministrazione

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi per microiniezione: sterili da 27 G, 4 mm.
- Aghi per tunnellizzazione: sterili da 30 G, 13 mm.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.



### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-TISSUE. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area di iniezione.

TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.

Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.

### Modalità d'uso

MD-TISSUE può essere utilizzato solo oppure associato a tutti gli altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di creare un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale.

Per quanto concerne l'uso per il trattamento delle rughe del viso e collo e il rassodamento del layer connettivo sottocutaneo, MD-TISSUE va preferibilmente associato a MD-MATRIX (es. MD-TISSUE 2 flaconcini, MD-MATRIX 1 flaconcino/trattamento).

Il dispositivo può essere utilizzato nei pazienti che necessino di una supplementazione di collagene o di trattamento topico anti-invecchiamento.

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa a Impatto Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
del proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY



# MD-TISSUE

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Acido ascorbico, Gluconato di Magnesio, Piridossina cloridrato, Riboflavina, Tiamina cloridrato, NaCl, Acqua inieffabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-TISSUE è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-TISSUE è inoltre destinato, per la sua particolare funzione, a contenere il deterioramento fisiologico della cute e del tessuto connettivo sottocutaneo e controbilanciare gli effetti dovuti al chrono-ageing e al foto-ageing, come:

- trattamento topico anti-invecchiamento
- rughe del viso e del collo
- rassodamento del layer connettivo sottocutaneo e perivascolare del viso e del collo
- alterazione del trofismo del tessuto connettivo del viso e del collo da inquinanti esogeni/dismetabolismi.

MD-TISSUE è un dispositivo medico utile per facilitare la mobilità, contrastando il fisiologico invecchiamento del tessuto connettivo, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-TISSUE da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- ⇒ Creare una barriera di difesa contro i radicali liberi.
- ⇒ Contrastare il fisiologico invecchiamento del tessuto connettivo.
- ⇒ Alleviare il dolore localizzato causato dal movimento.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

2 trattamenti per le prime 2 settimane, 1 trattamento fino a miglioramento della sintomatologia (in media 8-10 sedute). Eventualmente si può proseguire con 1 trattamento a settimane alterne per un massimo di 10 sedute. Patologie croniche: proseguire con 1 trattamento alla settimana per un mese fino a miglioramento della sintomatologia, e successivamente con 1 trattamento al mese.

- *Per via intradermica:* l'area di applicazione deve essere asettica; *Microiniezioni:* introdurre l'ago ad una profondità di 1-3 mm, effettuare microiniezioni da 0,2 ml – 0,3 ml in corrispondenza del tessuto da trattare.

*Tunnellizzazione:* 0,3 ml si applicano lungo la ruga tramite la tecnica della tunnellizzazione. Inserire l'ago quasi tangenziale per tutta la lunghezza della zona, quindi iniettare e contemporaneamente ritirare l'ago, mentre si applica a ventaglio il prodotto.

- *Per via periarticolare:* l'area di applicazione deve essere asettica, introdurre l'ago perpendicolarmente al piano cutaneo ad una profondità di 2-4 mm, effettuare microiniezioni da 0,3-0,5 ml.

#### Modalità di somministrazione

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi per microiniezione: sterili da 27 G, 4 mm.
- Aghi per tunnellizzazione: sterili da 30 G, 13 mm.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.



### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-TISSUE. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area di iniezione.

TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.

Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.

### Modalità d'uso

MD-TISSUE può essere utilizzato solo oppure associato a tutti gli altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di creare un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale.

Per quanto concerne l'uso per il trattamento delle rughe del viso e collo e il rassodamento del layer connettivo sottocutaneo, MD-TISSUE va preferibilmente associato a MD-MATRIX (es. MD-TISSUE 2 flaconcini, MD-MATRIX 1 flaconcino/trattamento).

Il dispositivo può essere utilizzato nei pazienti che necessino di una supplementazione di collagene o di trattamento topico anti-invecchiamento.

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema di gestione qualità UNI CEI EN ISO 13485:2016 CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-TISSUE

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Acido ascorbico, Gluconato di Magnesio, Piridossina cloridrato, Riboflavina, Tiamina cloridrato, NaCl, Acqua inieffabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-TISSUE è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-TISSUE è inoltre destinato, per la sua particolare funzione, a contenere il deterioramento fisiologico della cute e del tessuto connettivo sottocutaneo e controbilanciare gli effetti dovuti al chrono-ageing e al foto-ageing, come:

- trattamento topico anti-invecchiamento
- rughe del viso e del collo
- rassodamento del layer connettivo sottocutaneo e perivascolare del viso e del collo
- alterazione del trofismo del tessuto connettivo del viso e del collo da inquinanti esogeni/dismetabolismi.

MD-TISSUE è un dispositivo medico utile per facilitare la mobilità, contrastando il fisiologico invecchiamento del tessuto connettivo, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-TISSUE da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- ⇒ Creare una barriera di difesa contro i radicali liberi.
- ⇒ Contrastare il fisiologico invecchiamento del tessuto connettivo.
- ⇒ Alleviare il dolore localizzato causato dal movimento.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

2 trattamenti per le prime 2 settimane, 1 trattamento fino a miglioramento della sintomatologia (in media 8-10 sedute). Eventualmente si può proseguire con 1 trattamento a settimane alterne per un massimo di 10 sedute. Patologie croniche: proseguire con 1 trattamento alla settimana per un mese fino a miglioramento della sintomatologia, e successivamente con 1 trattamento al mese.

- *Per via intradermica:* l'area di applicazione deve essere asettica; *Microiniezioni:* introdurre l'ago ad una profondità di 1-3 mm, effettuare microiniezioni da 0,2 ml – 0,3 ml in corrispondenza del tessuto da trattare.

*Tunnellizzazione:* 0,3 ml si applicano lungo la ruga tramite la tecnica della tunnellizzazione. Inserire l'ago quasi tangenziale per tutta la lunghezza della zona, quindi iniettare e contemporaneamente ritirare l'ago, mentre si applica a ventaglio il prodotto.

- *Per via periarticolare:* l'area di applicazione deve essere asettica, introdurre l'ago perpendicolarmente al piano cutaneo ad una profondità di 2-4 mm, effettuare microiniezioni da 0,3-0,5 ml.

#### Modalità di somministrazione

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi per microiniezione: sterili da 27 G, 4 mm.
- Aghi per tunnellizzazione: sterili da 30 G, 13 mm.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.



### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-TISSUE. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area di iniezione.

TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.

Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.

### Modalità d'uso

MD-TISSUE può essere utilizzato solo oppure associato a tutti gli altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di creare un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale.

Per quanto concerne l'uso per il trattamento delle rughe del viso e collo e il rassodamento del layer connettivo sottocutaneo, MD-TISSUE va preferibilmente associato a MD-MATRIX (es. MD-TISSUE 2 flaconcini, MD-MATRIX 1 flaconcino/trattamento).

Il dispositivo può essere utilizzato nei pazienti che necessino di una supplementazione di collagene o di trattamento topico anti-invecchiamento.

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema di gestione qualità UNI CEI EN ISO 13485:2016 CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-TISSUE

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Acido ascorbico, Gluconato di Magnesio, Piridossina cloridrato, Riboflavina, Tiamina cloridrato, NaCl, Acqua inieffabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-TISSUE è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-TISSUE è inoltre destinato, per la sua particolare funzione, a contenere il deterioramento fisiologico della cute e del tessuto connettivo sottocutaneo e controbilanciare gli effetti dovuti al chrono-ageing e al foto-ageing, come:

- trattamento topico anti-invecchiamento
- rughe del viso e del collo
- rassodamento del layer connettivo sottocutaneo e perivascolare del viso e del collo
- alterazione del trofismo del tessuto connettivo del viso e del collo da inquinanti esogeni/dismetabolismi.

MD-TISSUE è un dispositivo medico utile per facilitare la mobilità, contrastando il fisiologico invecchiamento del tessuto connettivo, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-TISSUE da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- ⇒ Creare una barriera di difesa contro i radicali liberi.
- ⇒ Contrastare il fisiologico invecchiamento del tessuto connettivo.
- ⇒ Alleviare il dolore localizzato causato dal movimento.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

2 trattamenti per le prime 2 settimane, 1 trattamento fino a miglioramento della sintomatologia (in media 8-10 sedute). Eventualmente si può proseguire con 1 trattamento a settimane alterne per un massimo di 10 sedute. Patologie croniche: proseguire con 1 trattamento alla settimana per un mese fino a miglioramento della sintomatologia, e successivamente con 1 trattamento al mese.

- *Per via intradermica:* l'area di applicazione deve essere asettica; *Microiniezioni:* introdurre l'ago ad una profondità di 1-3 mm, effettuare microiniezioni da 0,2 ml – 0,3 ml in corrispondenza del tessuto da trattare.

*Tunnellizzazione:* 0,3 ml si applicano lungo la ruga tramite la tecnica della tunnellizzazione. Inserire l'ago quasi tangenziale per tutta la lunghezza della zona, quindi iniettare e contemporaneamente ritirare l'ago, mentre si applica a ventaglio il prodotto.

- *Per via periarticolare:* l'area di applicazione deve essere asettica, introdurre l'ago perpendicolarmente al piano cutaneo ad una profondità di 2-4 mm, effettuare microiniezioni da 0,3-0,5 ml.

#### Modalità di somministrazione

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi per microiniezione: sterili da 27 G, 4 mm.
- Aghi per tunnellizzazione: sterili da 30 G, 13 mm.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.



### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-TISSUE. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area di iniezione.

TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.

Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.

### Modalità d'uso

MD-TISSUE può essere utilizzato solo oppure associato a tutti gli altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di creare un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale.

Per quanto concerne l'uso per il trattamento delle rughe del viso e collo e il rassodamento del layer connettivo sottocutaneo, MD-TISSUE va preferibilmente associato a MD-MATRIX (es. MD-TISSUE 2 flaconcini, MD-MATRIX 1 flaconcino/trattamento).

Il dispositivo può essere utilizzato nei pazienti che necessino di una supplementazione di collagene o di trattamento topico anti-invecchiamento.

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa a Impatto Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
del proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-TISSUE

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Acido ascorbico, Gluconato di Magnesio, Piridossina cloridrato, Riboflavina, Tiamina cloridrato, NaCl, Acqua inieffabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-TISSUE è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-TISSUE è inoltre destinato, per la sua particolare funzione, a contenere il deterioramento fisiologico della cute e del tessuto connettivo sottocutaneo e controbilanciare gli effetti dovuti al chrono-ageing e al foto-ageing, come:

- trattamento topico anti-invecchiamento
- rughe del viso e del collo
- rassodamento del layer connettivo sottocutaneo e perivascolare del viso e del collo
- alterazione del trofismo del tessuto connettivo del viso e del collo da inquinanti esogeni/dismetabolismi.

MD-TISSUE è un dispositivo medico utile per facilitare la mobilità, contrastando il fisiologico invecchiamento del tessuto connettivo, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-TISSUE da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- ⇒ Creare una barriera di difesa contro i radicali liberi.
- ⇒ Contrastare il fisiologico invecchiamento del tessuto connettivo.
- ⇒ Alleviare il dolore localizzato causato dal movimento.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

2 trattamenti per le prime 2 settimane, 1 trattamento fino a miglioramento della sintomatologia (in media 8-10 sedute). Eventualmente si può proseguire con 1 trattamento a settimane alterne per un massimo di 10 sedute. Patologie croniche: proseguire con 1 trattamento alla settimana per un mese fino a miglioramento della sintomatologia, e successivamente con 1 trattamento al mese.

- *Per via intradermica:* l'area di applicazione deve essere asettica; *Microiniezioni:* introdurre l'ago ad una profondità di 1-3 mm, effettuare microiniezioni da 0,2 ml – 0,3 ml in corrispondenza del tessuto da trattare.

*Tunnellizzazione:* 0,3 ml si applicano lungo la ruga tramite la tecnica della tunnellizzazione. Inserire l'ago quasi tangenziale per tutta la lunghezza della zona, quindi iniettare e contemporaneamente ritirare l'ago, mentre si applica a ventaglio il prodotto.

- *Per via periarticolare:* l'area di applicazione deve essere asettica, introdurre l'ago perpendicolarmente al piano cutaneo ad una profondità di 2-4 mm, effettuare microiniezioni da 0,3-0,5 ml.

#### Modalità di somministrazione

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi per microiniezione: sterili da 27 G, 4 mm.
- Aghi per tunnellizzazione: sterili da 30 G, 13 mm.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.



### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-TISSUE. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area di iniezione.

TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.

Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.

### Modalità d'uso

MD-TISSUE può essere utilizzato solo oppure associato a tutti gli altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di creare un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale.

Per quanto concerne l'uso per il trattamento delle rughe del viso e collo e il rassodamento del layer connettivo sottocutaneo, MD-TISSUE va preferibilmente associato a MD-MATRIX (es. MD-TISSUE 2 flaconcini, MD-MATRIX 1 flaconcino/trattamento).

Il dispositivo può essere utilizzato nei pazienti che necessino di una supplementazione di collagene o di trattamento topico anti-invecchiamento.

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema di gestione qualità UNI CEI EN ISO 13485:2016 CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-TISSUE

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Acido ascorbico, Gluconato di Magnesio, Piridossina cloridrato, Riboflavina, Tiamina cloridrato, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-TISSUE è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-TISSUE è inoltre destinato, per la sua particolare funzione, a contenere il deterioramento fisiologico della cute e del tessuto connettivo sottocutaneo e controbilanciare gli effetti dovuti al chrono-ageing e al foto-ageing, come:

- trattamento topico anti-invecchiamento
- rughe del viso e del collo
- rassodamento del layer connettivo sottocutaneo e perivascolare del viso e del collo
- alterazione del trofismo del tessuto connettivo del viso e del collo da inquinanti esogeni/dismetabolismi.

MD-TISSUE è un dispositivo medico utile per facilitare la mobilità, contrastando il fisiologico invecchiamento del tessuto connettivo, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-TISSUE da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- ⇒ Creare una barriera di difesa contro i radicali liberi.
- ⇒ Contrastare il fisiologico invecchiamento del tessuto connettivo.
- ⇒ Alleviare il dolore localizzato causato dal movimento.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

2 trattamenti per le prime 2 settimane, 1 trattamento fino a miglioramento della sintomatologia (in media 8-10 sedute). Eventualmente si può proseguire con 1 trattamento a settimane alterne per un massimo di 10 sedute. Patologie croniche: proseguire con 1 trattamento alla settimana per un mese fino a miglioramento della sintomatologia, e successivamente con 1 trattamento al mese.

- *Per via intradermica:* l'area di applicazione deve essere asettica; *Microiniezioni:* introdurre l'ago ad una profondità di 1-3 mm, effettuare microiniezioni da 0,2 ml – 0,3 ml in corrispondenza del tessuto da trattare.  
*Tunnellizzazione:* 0,3 ml si applicano lungo la ruga tramite la tecnica della tunnellizzazione. Inserire l'ago quasi tangenziale per tutta la lunghezza della zona, quindi iniettare e contemporaneamente ritirare l'ago, mentre si applica a ventaglio il prodotto.
- *Per via periarticolare:* l'area di applicazione deve essere asettica, introdurre l'ago perpendicolarmente al piano cutaneo ad una profondità di 2-4 mm, effettuare microiniezioni da 0,3-0,5 ml.

#### Modalità di somministrazione

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi per microiniezione: sterili da 27 G, 4 mm.
- Aghi per tunnellizzazione: sterili da 30 G, 13 mm.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.



### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-TISSUE. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area di iniezione.

TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.

Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.

### Modalità d'uso

MD-TISSUE può essere utilizzato solo oppure associato a tutti gli altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di creare un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale.

Per quanto concerne l'uso per il trattamento delle rughe del viso e collo e il rassodamento del layer connettivo sottocutaneo, MD-TISSUE va preferibilmente associato a MD-MATRIX (es. MD-TISSUE 2 flaconcini, MD-MATRIX 1 flaconcino/trattamento).

Il dispositivo può essere utilizzato nei pazienti che necessino di una supplementazione di collagene o di trattamento topico anti-invecchiamento.

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa a Impatto Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
del proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-TISSUE

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Acido ascorbico, Gluconato di Magnesio, Piridossina cloridrato, Riboflavina, Tiamina cloridrato, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-TISSUE è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-TISSUE è inoltre destinato, per la sua particolare funzione, a contenere il deterioramento fisiologico della cute e del tessuto connettivo sottocutaneo e controbilanciare gli effetti dovuti al chrono-ageing e al foto-ageing, come:

- trattamento topico anti-invecchiamento
- rughe del viso e del collo
- rassodamento del layer connettivo sottocutaneo e perivascolare del viso e del collo
- alterazione del trofismo del tessuto connettivo del viso e del collo da inquinanti esogeni/dismetabolismi.

MD-TISSUE è un dispositivo medico utile per facilitare la mobilità, contrastando il fisiologico invecchiamento del tessuto connettivo, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-TISSUE da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- ⇒ Creare una barriera di difesa contro i radicali liberi.
- ⇒ Contrastare il fisiologico invecchiamento del tessuto connettivo.
- ⇒ Alleviare il dolore localizzato causato dal movimento.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

2 trattamenti per le prime 2 settimane, 1 trattamento fino a miglioramento della sintomatologia (in media 8-10 sedute). Eventualmente si può proseguire con 1 trattamento a settimane alterne per un massimo di 10 sedute. Patologie croniche: proseguire con 1 trattamento alla settimana per un mese fino a miglioramento della sintomatologia, e successivamente con 1 trattamento al mese.

- *Per via intradermica:* l'area di applicazione deve essere asettica; *Microiniezioni:* introdurre l'ago ad una profondità di 1-3 mm, effettuare microiniezioni da 0,2 ml – 0,3 ml in corrispondenza del tessuto da trattare.  
*Tunnellizzazione:* 0,3 ml si applicano lungo la ruga tramite la tecnica della tunnellizzazione. Inserire l'ago quasi tangenziale per tutta la lunghezza della zona, quindi iniettare e contemporaneamente ritirare l'ago, mentre si applica a ventaglio il prodotto.
- *Per via periarticolare:* l'area di applicazione deve essere asettica, introdurre l'ago perpendicolarmente al piano cutaneo ad una profondità di 2-4 mm, effettuare microiniezioni da 0,3-0,5 ml.

#### Modalità di somministrazione

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi per microiniezione: sterili da 27 G, 4 mm.
- Aghi per tunnellizzazione: sterili da 30 G, 13 mm.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.



### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-TISSUE. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area di iniezione.

TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.

Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.

### Modalità d'uso

MD-TISSUE può essere utilizzato solo oppure associato a tutti gli altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di creare un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale.

Per quanto concerne l'uso per il trattamento delle rughe del viso e collo e il rassodamento del layer connettivo sottocutaneo, MD-TISSUE va preferibilmente associato a MD-MATRIX (es. MD-TISSUE 2 flaconcini, MD-MATRIX 1 flaconcino/trattamento).

Il dispositivo può essere utilizzato nei pazienti che necessino di una supplementazione di collagene o di trattamento topico anti-invecchiamento.

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema di gestione qualità UNI CEI EN ISO 13485:2016 CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-TISSUE

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Acido ascorbico, Gluconato di Magnesio, Piridossina cloridrato, Riboflavina, Tiamina cloridrato, NaCl, Acqua inieffabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-TISSUE è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-TISSUE è inoltre destinato, per la sua particolare funzione, a contenere il deterioramento fisiologico della cute e del tessuto connettivo sottocutaneo e controbilanciare gli effetti dovuti al chrono-ageing e al foto-ageing, come:

- trattamento topico anti-invecchiamento
- rughe del viso e del collo
- rassodamento del layer connettivo sottocutaneo e perivascolare del viso e del collo
- alterazione del trofismo del tessuto connettivo del viso e del collo da inquinanti esogeni/dismetabolismi.

MD-TISSUE è un dispositivo medico utile per facilitare la mobilità, contrastando il fisiologico invecchiamento del tessuto connettivo, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-TISSUE da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- ⇒ Creare una barriera di difesa contro i radicali liberi.
- ⇒ Contrastare il fisiologico invecchiamento del tessuto connettivo.
- ⇒ Alleviare il dolore localizzato causato dal movimento.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

2 trattamenti per le prime 2 settimane, 1 trattamento fino a miglioramento della sintomatologia (in media 8-10 sedute). Eventualmente si può proseguire con 1 trattamento a settimane alterne per un massimo di 10 sedute. Patologie croniche: proseguire con 1 trattamento alla settimana per un mese fino a miglioramento della sintomatologia, e successivamente con 1 trattamento al mese.

- *Per via intradermica:* l'area di applicazione deve essere asettica; *Microiniezioni:* introdurre l'ago ad una profondità di 1-3 mm, effettuare microiniezioni da 0,2 ml – 0,3 ml in corrispondenza del tessuto da trattare.  
*Tunnellizzazione:* 0,3 ml si applicano lungo la ruga tramite la tecnica della tunnellizzazione. Inserire l'ago quasi tangenziale per tutta la lunghezza della zona, quindi iniettare e contemporaneamente ritirare l'ago, mentre si applica a ventaglio il prodotto.
- *Per via periarticolare:* l'area di applicazione deve essere asettica, introdurre l'ago perpendicolarmente al piano cutaneo ad una profondità di 2-4 mm, effettuare microiniezioni da 0,3-0,5 ml.

#### Modalità di somministrazione

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi per microiniezione: sterili da 27 G, 4 mm.
- Aghi per tunnellizzazione: sterili da 30 G, 13 mm.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.



### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-TISSUE. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area di iniezione.

TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.

Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.

### Modalità d'uso

MD-TISSUE può essere utilizzato solo oppure associato a tutti gli altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di creare un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale.

Per quanto concerne l'uso per il trattamento delle rughe del viso e collo e il rassodamento del layer connettivo sottocutaneo, MD-TISSUE va preferibilmente associato a MD-MATRIX (es. MD-TISSUE 2 flaconcini, MD-MATRIX 1 flaconcino/trattamento).

Il dispositivo può essere utilizzato nei pazienti che necessino di una supplementazione di collagene o di trattamento topico anti-invecchiamento.

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema di gestione qualità UNI CEI EN ISO 13485:2016 CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-TISSUE

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Acido ascorbico, Gluconato di Magnesio, Piridossina cloridrato, Riboflavina, Tiamina cloridrato, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-TISSUE è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-TISSUE è inoltre destinato, per la sua particolare funzione, a contenere il deterioramento fisiologico della cute e del tessuto connettivo sottocutaneo e controbilanciare gli effetti dovuti al chrono-ageing e al foto-ageing, come:

- trattamento topico anti-invecchiamento
- rughe del viso e del collo
- rassodamento del layer connettivo sottocutaneo e perivascolare del viso e del collo
- alterazione del trofismo del tessuto connettivo del viso e del collo da inquinanti esogeni/dismetabolismi.

MD-TISSUE è un dispositivo medico utile per facilitare la mobilità, contrastando il fisiologico invecchiamento del tessuto connettivo, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-TISSUE da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- ⇒ Creare una barriera di difesa contro i radicali liberi.
- ⇒ Contrastare il fisiologico invecchiamento del tessuto connettivo.
- ⇒ Alleviare il dolore localizzato causato dal movimento.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

2 trattamenti per le prime 2 settimane, 1 trattamento fino a miglioramento della sintomatologia (in media 8-10 sedute). Eventualmente si può proseguire con 1 trattamento a settimane alterne per un massimo di 10 sedute. Patologie croniche: proseguire con 1 trattamento alla settimana per un mese fino a miglioramento della sintomatologia, e successivamente con 1 trattamento al mese.

- *Per via intradermica:* l'area di applicazione deve essere asettica; *Microiniezioni:* introdurre l'ago ad una profondità di 1-3 mm, effettuare microiniezioni da 0,2 ml – 0,3 ml in corrispondenza del tessuto da trattare.

*Tunnellizzazione:* 0,3 ml si applicano lungo la ruga tramite la tecnica della tunnellizzazione. Inserire l'ago quasi tangenziale per tutta la lunghezza della zona, quindi iniettare e contemporaneamente ritirare l'ago, mentre si applica a ventaglio il prodotto.

- *Per via periarticolare:* l'area di applicazione deve essere asettica, introdurre l'ago perpendicolarmente al piano cutaneo ad una profondità di 2-4 mm, effettuare microiniezioni da 0,3-0,5 ml.

#### Modalità di somministrazione

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi per microiniezione: sterili da 27 G, 4 mm.
- Aghi per tunnellizzazione: sterili da 30 G, 13 mm.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.



### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-TISSUE. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area di iniezione.

TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.

Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.

### Modalità d'uso

MD-TISSUE può essere utilizzato solo oppure associato a tutti gli altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di creare un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale.

Per quanto concerne l'uso per il trattamento delle rughe del viso e collo e il rassodamento del layer connettivo sottocutaneo, MD-TISSUE va preferibilmente associato a MD-MATRIX (es. MD-TISSUE 2 flaconcini, MD-MATRIX 1 flaconcino/trattamento).

Il dispositivo può essere utilizzato nei pazienti che necessino di una supplementazione di collagene o di trattamento topico anti-invecchiamento.

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa a Impatto Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
del proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY



# MD-MUSCLE

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Viola, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-MUSCLE è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-MUSCLE è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità muscolare ed articolare, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-MUSCLE da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- Favorire il rilassamento e la funzionalità muscolare.
- Sostenere le strutture muscolari nei disturbi causati da vizi posturali.
- Migliorare la mobilità delle articolazioni.
- Alleviare il dolore localizzato, o quello causato da movimento e da vizi posturali.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

1-2 trattamenti alla settimana per 10 settimane consecutive.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile intramuscolare (l'area di applicazione deve essere asettica, introdurre l'ago nei muscoli interessati a una profondità di 2-4 mm)*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile intraarticolare*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.

Si consiglia l'applicazione di anestetico locale sulla cute trattata.

- Aghi: sterili da 22 G.
- Siringhe: da 2 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-MUSCLE. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Le mialgie richiedono diagnosi differenziale con nevralgie metameriche, tendiniti, ematomi.

Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area di iniezione. **TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.**



Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.

### Modalità d'uso

MD-MUSCLE può essere utilizzato da solo oppure associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale. Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione anti-invecchiamento, MD-MUSCLE può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TISSUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Terapia del dolore: acuto, subacuto, cronico.
- Trattamento delle zone di dolore riferito (in associazione con MD-NEURAL).
- Trattamento dei trigger points (in associazione con MD-NEURAL).
- Fibromialgia (in associazione con MD-NEURAL).
- Dermatomirosite.

La somministrazione può variare secondo necessità individuale.

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa a Impatto Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
dal proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-MUSCLE

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Viola, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-MUSCLE è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-MUSCLE è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità muscolare ed articolare, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-MUSCLE da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- Favorire il rilassamento e la funzionalità muscolare.
- Sostenere le strutture muscolari nei disturbi causati da vizi posturali.
- Migliorare la mobilità delle articolazioni.
- Alleviare il dolore localizzato, o quello causato da movimento e da vizi posturali.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

1-2 trattamenti alla settimana per 10 settimane consecutive.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile intramuscolare (l'area di applicazione deve essere asettica, introdurre l'ago nei muscoli interessati a una profondità di 2-4 mm)*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile intraarticolare*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.

Si consiglia l'applicazione di anestetico locale sulla cute trattata.

- Aghi: sterili da 22 G.
- Siringhe: da 2 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-MUSCLE. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Le mialgie richiedono diagnosi differenziale con nevralgie metameriche, tendiniti, ematomi.

Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area di iniezione. **TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.**



Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.

### Modalità d'uso

MD-MUSCLE può essere utilizzato da solo oppure associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale. Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione anti-invecchiamento, MD-MUSCLE può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TISSUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Terapia del dolore: acuto, subacuto, cronico.
- Trattamento delle zone di dolore riferito (in associazione con MD-NEURAL).
- Trattamento dei trigger points (in associazione con MD-NEURAL).
- Fibromialgia (in associazione con MD-NEURAL).
- Dermatomirosite.

La somministrazione può variare secondo necessità individuale.

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-MUSCLE

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Viola, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-MUSCLE è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-MUSCLE è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità muscolare ed articolare, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-MUSCLE da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- Favorire il rilassamento e la funzionalità muscolare.
- Sostenere le strutture muscolari nei disturbi causati da vizi posturali.
- Migliorare la mobilità delle articolazioni.
- Alleviare il dolore localizzato, o quello causato da movimento e da vizi posturali.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

1-2 trattamenti alla settimana per 10 settimane consecutive.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile intramuscolare (l'area di applicazione deve essere asettica, introdurre l'ago nei muscoli interessati a una profondità di 2-4 mm)*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile intraarticolare*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.

Si consiglia l'applicazione di anestetico locale sulla cute trattata.

- Aghi: sterili da 22 G.
- Siringhe: da 2 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-MUSCLE. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Le mialgie richiedono diagnosi differenziale con nevralgie metameriche, tendiniti, ematomi.

Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area di iniezione. **TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.**



Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.

### Modalità d'uso

MD-MUSCLE può essere utilizzato da solo oppure associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale. Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione anti-invecchiamento, MD-MUSCLE può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TISSUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Terapia del dolore: acuto, subacuto, cronico.
- Trattamento delle zone di dolore riferito (in associazione con MD-NEURAL).
- Trattamento dei trigger points (in associazione con MD-NEURAL).
- Fibromialgia (in associazione con MD-NEURAL).
- Dermatomirosite.

La somministrazione può variare secondo necessità individuale.

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa a Impatto Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
dal proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-MUSCLE

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Viola, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-MUSCLE è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-MUSCLE è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità muscolare ed articolare, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-MUSCLE da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche per:

- Favorire il rilassamento e la funzionalità muscolare.
- Sostenere le strutture muscolari nei disturbi causati da vizi posturali.
- Migliorare la mobilità delle articolazioni.
- Alleviare il dolore localizzato, o quello causato da movimento e da vizi posturali.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

1-2 trattamenti alla settimana per 10 settimane consecutive.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile intramuscolare (l'area di applicazione deve essere asettica, introdurre l'ago nei muscoli interessati a una profondità di 2-4 mm)*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile intraarticolare*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.

Si consiglia l'applicazione di anestetico locale sulla cute trattata.

- Aghi: sterili da 22 G.
- Siringhe: da 2 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-MUSCLE. Contiene collagene di origine animale di specie suina. I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Le mialgie richiedono diagnosi differenziale con nevralgie metameriche, tendiniti, ematomi.

Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area di iniezione. **TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.**



Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.

### Modalità d'uso

MD-MUSCLE può essere utilizzato da solo oppure associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale. Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione anti-invecchiamento, MD-MUSCLE può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TISSUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Terapia del dolore: acuto, subacuto, cronico.
- Trattamento delle zone di dolore riferito (in associazione con MD-NEURAL).
- Trattamento dei trigger points (in associazione con MD-NEURAL).
- Fibromialgia (in associazione con MD-NEURAL).
- Dermatomirosite.

La somministrazione può variare secondo necessità individuale.

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa a Impatto Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
dal proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-NEURAL

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Colocynthis, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-NEURAL è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-NEURAL è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità articolare, specificamente nei disturbi da vizi posturali, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-NEURAL da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

1-2 trattamenti alla settimana per 10 settimane consecutive.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile periarticolare (l'area di applicazione deve essere asettica, introdurre l'ago nell'articolazione ad una profondità di 2-4 mm)*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile intraarticolare*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.

Si consiglia l'applicazione di anestetico locale sulla cute trattata.

- Aghi: sterili da 22 G.
- Siringhe: da 2 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-NEURAL. Contiene collagene di origine animale di specie suina.

I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Le nevralgie somatiche richiedono la diagnosi differenziale con il dolore viscerale, dolore da tumore primitivo o metastatico. Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area di iniezione. **TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.**

Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.



### Modalità d'uso

MD-NEURAL può essere utilizzato da solo oppure associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale. Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione anti-invecchiamento, MD-NEURAL può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TISSUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Brachialgia (in associazione con MD-NECK).
- Nevralgia del nervo brachiale secondaria a sindromi da intrappolamento cervicale (in associazione con MD-NECK).
- Nevralgia intercostale persistente (in associazione con MD-THORACIC).
- Nevralgia postoperatoria (in associazione con MD-THORACIC o MD-LUMBAR).
- Nevralgia facciale atipica (in associazione con MD-NECK).
- Nevralgia del trigemino (in associazione con MD-NECK).
- Dolore dell'articolazione temporo-mandibolare (in associazione con MD-NECK).
- Radicolonevriti dei nervi spinali cervicali, dorsali, lombari e sacrali (rispettivamente in associazione con MD-NECK, MD-THORACIC, MD-LUMBAR e MD-ISCHIAL).

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa a Impatto Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
del proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-NEURAL

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Colocynthis, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-NEURAL è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-NEURAL è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità articolare, specificamente nei disturbi da vizi posturali, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-NEURAL da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

1-2 trattamenti alla settimana per 10 settimane consecutive.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile periarticolare (l'area di applicazione deve essere asettica, introdurre l'ago nell'articolazione ad una profondità di 2-4 mm)*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile intraarticolare*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.

Si consiglia l'applicazione di anestetico locale sulla cute trattata.

- Aghi: sterili da 22 G.
- Siringhe: da 2 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-NEURAL. Contiene collagene di origine animale di specie suina.

I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Le nevralgie somatiche richiedono la diagnosi differenziale con il dolore viscerale, dolore da tumore primitivo o metastatico. Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area di iniezione. **TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.**

Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.



### Modalità d'uso

MD-NEURAL può essere utilizzato da solo oppure associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale. Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione anti-invecchiamento, MD-NEURAL può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TISSUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Brachialgia (in associazione con MD-NECK).
- Nevralgia del nervo brachiale secondaria a sindromi da intrappolamento cervicale (in associazione con MD-NECK).
- Nevralgia intercostale persistente (in associazione con MD-THORACIC).
- Nevralgia postoperatoria (in associazione con MD-THORACIC o MD-LUMBAR).
- Nevralgia facciale atipica (in associazione con MD-NECK).
- Nevralgia del trigemino (in associazione con MD-NECK).
- Dolore dell'articolazione temporo-mandibolare (in associazione con MD-NECK).
- Radicolonevriti dei nervi spinali cervicali, dorsali, lombari e sacrali (rispettivamente in associazione con MD-NECK, MD-THORACIC, MD-LUMBAR e MD-ISCHIAL).

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa a Impatto Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
del proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-NEURAL

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Colocynthis, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-NEURAL è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-NEURAL è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità articolare, specificamente nei disturbi da vizi posturali, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-NEURAL da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

1-2 trattamenti alla settimana per 10 settimane consecutive.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile periarticolare (l'area di applicazione deve essere asettica, introdurre l'ago nell'articolazione ad una profondità di 2-4 mm)*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile intraarticolare*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.

Si consiglia l'applicazione di anestetico locale sulla cute trattata.

- Aghi: sterili da 22 G.
- Siringhe: da 2 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-NEURAL. Contiene collagene di origine animale di specie suina.

I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Le nevralgie somatiche richiedono la diagnosi differenziale con il dolore viscerale, dolore da tumore primitivo o metastatico. Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area di iniezione. **TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.**

Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.



### Modalità d'uso

MD-NEURAL può essere utilizzato da solo oppure associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale. Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione anti-invecchiamento, MD-NEURAL può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TISSUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Brachialgia (in associazione con MD-NECK).
- Nevralgia del nervo brachiale secondaria a sindromi da intrappolamento cervicale (in associazione con MD-NECK).
- Nevralgia intercostale persistente (in associazione con MD-THORACIC).
- Nevralgia postoperatoria (in associazione con MD-THORACIC o MD-LUMBAR).
- Nevralgia facciale atipica (in associazione con MD-NECK).
- Nevralgia del trigemino (in associazione con MD-NECK).
- Dolore dell'articolazione temporo-mandibolare (in associazione con MD-NECK).
- Radicolonevriti dei nervi spinali cervicali, dorsali, lombari e sacrali (rispettivamente in associazione con MD-NECK, MD-THORACIC, MD-LUMBAR e MD-ISCHIAL).

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa a Impatto Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
del proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-NEURAL

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Colocynthis, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-NEURAL è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-NEURAL è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità articolare, specificamente nei disturbi da vizi posturali, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-NEURAL da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

1-2 trattamenti alla settimana per 10 settimane consecutive.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile periarticolare (l'area di applicazione deve essere asettica, introdurre l'ago nell'articolazione ad una profondità di 2-4 mm)*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile intraarticolare*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.

Si consiglia l'applicazione di anestetico locale sulla cute trattata.

- Aghi: sterili da 22 G.
- Siringhe: da 2 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-NEURAL. Contiene collagene di origine animale di specie suina.

I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Le nevralgie somatiche richiedono la diagnosi differenziale con il dolore viscerale, dolore da tumore primitivo o metastatico. Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area di iniezione. **TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.**

Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.



### Modalità d'uso

MD-NEURAL può essere utilizzato da solo oppure associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale. Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione anti-invecchiamento, MD-NEURAL può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TISSUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Brachialgia (in associazione con MD-NECK).
- Nevralgia del nervo brachiale secondaria a sindromi da intrappolamento cervicale (in associazione con MD-NECK).
- Nevralgia intercostale persistente (in associazione con MD-THORACIC).
- Nevralgia postoperatoria (in associazione con MD-THORACIC o MD-LUMBAR).
- Nevralgia facciale atipica (in associazione con MD-NECK).
- Nevralgia del trigemino (in associazione con MD-NECK).
- Dolore dell'articolazione temporo-mandibolare (in associazione con MD-NECK).
- Radicolonevriti dei nervi spinali cervicali, dorsali, lombari e sacrali (rispettivamente in associazione con MD-NECK, MD-THORACIC, MD-LUMBAR e MD-ISCHIAL).

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa a Impatto Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
del proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY



# MD-NEURAL

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Colocynthis, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-NEURAL è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-NEURAL è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità articolare, specificamente nei disturbi da vizi posturali, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-NEURAL da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

1-2 trattamenti alla settimana per 10 settimane consecutive.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile periarticolare (l'area di applicazione deve essere asettica, introdurre l'ago nell'articolazione ad una profondità di 2-4 mm)*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile intraarticolare*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.

Si consiglia l'applicazione di anestetico locale sulla cute trattata.

- Aghi: sterili da 22 G.
- Siringhe: da 2 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-NEURAL. Contiene collagene di origine animale di specie suina.

I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Le nevralgie somatiche richiedono la diagnosi differenziale con il dolore viscerale, dolore da tumore primitivo o metastatico. Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area di iniezione. **TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.**

Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.



### Modalità d'uso

MD-NEURAL può essere utilizzato da solo oppure associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale. Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione anti-invecchiamento, MD-NEURAL può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TISSUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Brachialgia (in associazione con MD-NECK).
- Nevralgia del nervo brachiale secondaria a sindromi da intrappolamento cervicale (in associazione con MD-NECK).
- Nevralgia intercostale persistente (in associazione con MD-THORACIC).
- Nevralgia postoperatoria (in associazione con MD-THORACIC o MD-LUMBAR).
- Nevralgia facciale atipica (in associazione con MD-NECK).
- Nevralgia del trigemino (in associazione con MD-NECK).
- Dolore dell'articolazione temporo-mandibolare (in associazione con MD-NECK).
- Radicolonevriti dei nervi spinali cervicali, dorsali, lombari e sacrali (rispettivamente in associazione con MD-NECK, MD-THORACIC, MD-LUMBAR e MD-ISCHIAL).

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa a Impatto Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
del proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

# MD-NEURAL

## Collagen medical device

Fabbricante: GUNA S.p.a., Via Palmanova 71, 20132 Milano, Italia

Composizione: Collagene di origine suina.

Eccipienti: Colocynthis, NaCl, Acqua iniettabile.

Per questo dispositivo medico sono disponibili i seguenti confezionamenti:

- confezione da 5 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 10 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)
- confezione da 50 flaconcini (2 ml ciascuno – volume estraibile)

### Campi di applicazione

MD-NEURAL è destinato a migliorare il movimento, contribuendo a contenere il deterioramento fisiologico delle articolazioni e dei tessuti e a controbilanciare gli effetti dovuti a varie cause tra cui:

- invecchiamento
- vizi posturali
- malattie croniche concomitanti
- traumi e lesioni
- agenti inquinanti.

MD-NEURAL è un dispositivo medico utile per migliorare la mobilità articolare, specificamente nei disturbi da vizi posturali, il cui trattamento terapeutico primario è costituito dalle seguenti funzioni:

1. Effetto barriera.
2. Attività lubrificante.
3. Supporto meccanico in caso di terapia farmacologica in corso.

Si raccomanda l'utilizzo di MD-NEURAL da parte di personale sanitario qualificato, presso Strutture sanitarie private o pubbliche.

### Istruzioni per l'uso

#### Protocollo terapeutico:

1-2 trattamenti alla settimana per 10 settimane consecutive.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile periarticolare (l'area di applicazione deve essere asettica, introdurre l'ago nell'articolazione ad una profondità di 2-4 mm)*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.
- Aghi: sterili da 27 G.
- Siringhe: da 5 o da 10 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

*Modalità di somministrazione per via iniettabile intraarticolare*

Per questo utilizzo del dispositivo medico si raccomanda l'uso dei seguenti materiali e accessori:

- Materiale per garantire l'asepsi cutanea: guanto monouso, soluzione a base di iodio, soluzione alcolica, garze sterili, spray cutaneo a base di cloruro di etile.

Si consiglia l'applicazione di anestetico locale sulla cute trattata.

- Aghi: sterili da 22 G.
- Siringhe: da 2 cc, secondo la quantità di soluzione da iniettare.

### Controindicazioni / Effetti collaterali

Non è stato segnalato alcun caso di ipersensibilità a MD-NEURAL. Contiene collagene di origine animale di specie suina.

I pazienti con accertata ipersensibilità al componente o agli eccipienti devono essere precedentemente sottoposti a test iniettivo nel braccio e tenuti sotto osservazione per un'ora.

### Avvertenze e precauzioni

Le nevralgie somatiche richiedono la diagnosi differenziale con il dolore viscerale, dolore da tumore primitivo o metastatico. Un leggero arrossamento nell'area dell'iniezione può essere dovuto all'effetto meccanico dell'ago o ad una reazione cutanea. L'applicazione potrebbe causare sintomi di bruciore/dolore nelle sedi di iniezione, che generalmente si risolvono entro 5-10 minuti dal termine del trattamento.

È necessaria la pulizia/disinfezione cutanea prima e dopo l'applicazione. Eventuali batteri piogeni potrebbero produrre ascesso nell'area di iniezione. **TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.**

Non utilizzare dopo la scadenza. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integra e correttamente conservato. Utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura.



### Modalità d'uso

MD-NEURAL può essere utilizzato da solo oppure associato ad altri dispositivi medici appartenenti alla stessa linea, al fine di garantire un trattamento personalizzato in base al quadro clinico individuale. Nei casi in cui si richieda un trattamento di supporto alla matrice tissutale o si renda necessaria un'azione anti-invecchiamento, MD-NEURAL può essere associato a MD-MATRIX ed a MD-TISSUE.

Può anche essere utilizzato come supporto meccanico in corso di terapie farmacologiche per il trattamento delle seguenti patologie:

- Brachialgia (in associazione con MD-NECK).
- Nevralgia del nervo brachiale secondaria a sindromi da intrappolamento cervicale (in associazione con MD-NECK).
- Nevralgia intercostale persistente (in associazione con MD-THORACIC).
- Nevralgia postoperatoria (in associazione con MD-THORACIC o MD-LUMBAR).
- Nevralgia facciale atipica (in associazione con MD-NECK).
- Nevralgia del trigemino (in associazione con MD-NECK).
- Dolore dell'articolazione temporo-mandibolare (in associazione con MD-NECK).
- Radicolonevriti dei nervi spinali cervicali, dorsali, lombari e sacrali (rispettivamente in associazione con MD-NECK, MD-THORACIC, MD-LUMBAR e MD-ISCHIAL).

### Istruzioni in caso di danneggiamento ai flaconcini sterili

Non utilizzare in caso di rottura o di manomissione del sigillo. Dopo l'apertura, il contenuto del flaconcino deve essere iniettato immediatamente. Non utilizzare in caso di danneggiamento al confezionamento.

CE 0373

Informazioni riservate agli operatori professionali



Guna S.p.a. partecipa a Impatto Zero®  
Compensa le emissioni di CO<sub>2</sub>  
del proprio stabilimento produttivo  
contribuendo a progetti di efficienza  
energetica e di creazione e tutela  
di foreste in crescita.

**GUNA**  
medical device

Guna S.p.a. • Milano  
guna.it

Azienda con sistema  
di gestione qualità  
UNI CEI EN ISO 13485:2016  
CERTIFICATO DA CERTIQUALITY