

TERZO CONVEGNO DI TRAUMATOLOGIA CLINICA E FORENSE

10° Corso di Ortopedia, Traumatologia e Medicina Legale

LE COMPLICANZE IN ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA

PROBLEMATICHE CLINICHE, CONSIDERAZIONI MEDICO LEGALI
E CONTROVERSIE GIURIDICHE

Salsomaggiore Terme 23-24 novembre 2012

**Review su un medicinale multitarget
multicomponent *low-dose* per la
condroprotezione nell'aging decline articolare**

Stefano Agostini

- A causa dell'incremento dell'aspettativa di vita, l'osteoartrosi (OA) primaria risulta essere una delle più comuni malattie croniche
- Fattore essenziale dell'insorgenza dell'OA nell'anziano è la degenerazione della cartilagine legata a progressivi processi di invecchiamento con crescente alterazione funzionale
- Le ricerche condotte stanno chiarendo la complessa patofisiologia dell'OA. Preminente è l'alterazione del ciclo anabolico/catabolico della cartilagine, ma anche i radicali liberi dell'ossigeno e l'angiogenesi* contribuiscono allo sviluppo dell'infiammazione cronica, alla distruzione dei tessuti e alle manifestazioni algiche

*Mapp PI, Walsh DA. **Mechanisms and targets of angiogenesis and nerve growth in osteoarthritis**. Nat Rev Rheumatol. 2012 May 29;8(7):390-8. doi: 10.1038/nrrheum.2012.80.

- Nonostante siano stati compiuti grandi sforzi per consentire la protezione delle cartilagini delle articolazioni, l'OA al momento attuale è una malattia progressiva e irreversibile

- Attualmente non è nota alcuna terapia causale, tuttavia, a seconda della gravità della malattia si possono ottenere buoni risultati terapeutici con farmaci anti-infiammatori non steroidei, corticosteroidi, acido ialuronico, hylans e soprattutto tecniche non farmacologiche (esercizio fisico)

- A causa del decorso cronico e generalmente progressivo dell'OA, nella scelta della terapia farmacologica è determinante un rapporto favorevole fra efficacia terapeutica e rischio di effetti collaterali

**Il medicinale *multicomponent*
multitarget low-dose: un
approccio differente alla bio-
regolazione dell'OA**

Medicinale *low-dose* con la seguente composizione (in una fiala da 2,2ml):

- *Cartilago suis* 22,00 ng
- *Funiculus umbilicalis suis* 22,00 ng
- *Embryo suis* 22,00 ng
- *Placenta suis (senza ormoni)* 22,00 ng
- *Rhus toxicodendron* 0,22 mg
- *Arnica* 0,22 mg
- *Dulcamara* 22,00 µg
- *Symphytum* 22,00 µg
- *Sanguinaria* 33,00 µg
- *Sulfur* 39,60 µg
- *Nadid* 0,22 ng
- *Coenzima A* 0,22 ng
- *Acido (±) α-lipoicum* 0,22 ng
- *Natrium oxalaceticum* 0,22 ng

- Negli anni si è accumulato un articolato complesso di indagini cliniche e condotte a livello molecolare che consente di gettare luce sulla farmacodinamica e sulle potenzialità cliniche di questo medicinale

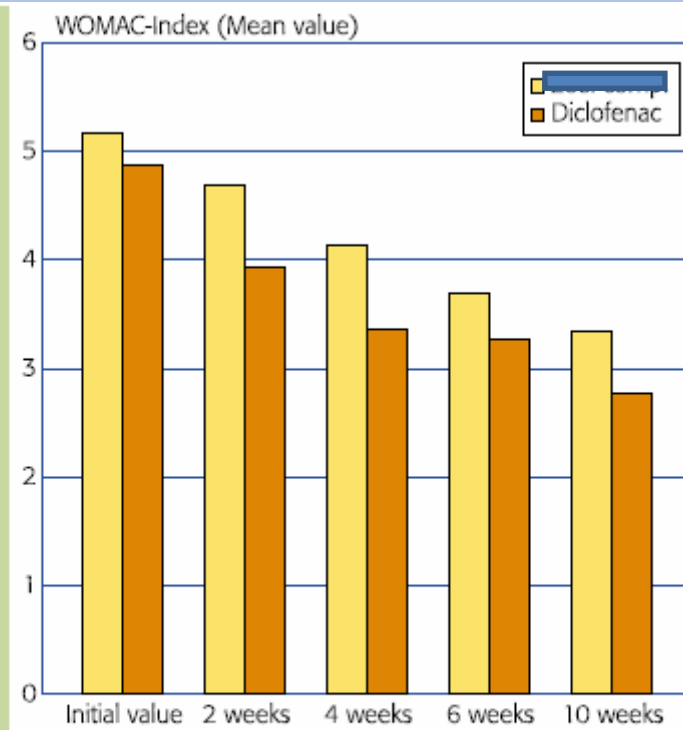
- Tra i vari lavori un trial clinico testimonia l'effetto antinfiammatorio del medicinale* che ha trovato conferma negli studi condotti in vitro: si è manifestata infatti l'inibizione delle vie che coinvolgono gli enzimi COX-1, COX-2 e 5-LOX**

*Maronna U, Weiser M, Klein P. Oral treatment of gonarthrosis with Zeel—results of a double-blind equivalence study versus Diclofenac. *Orthopaedische Praxis*. 2000;36:285-291.

**Jäggi R, Würzler U, Grandjean F, Weiser M. Dual inhibition of 5-lipoxygenase/cyclooxygenase by a reconstituted homeopathic remedy; possible explanation for clinical efficacy and favourable gastrointestinal tolerability. *Inflamm. res.* 53 (2004) 150–157

- Studio randomizzato e controllato in doppio cieco su pz affetti da gonartrosi
- Comparazione tra diclofenac e medicinale low dose
- Entrambi i farmaci somministrati 3 volte al dì per os per 10 settimane
- 60 pz med low dose + diclofenac placebo
- 61 pz diclofenac + med low dose placebo
- Efficacia misurata per mezzo di WOMAC arthrosis index a 2, 4, 6 e 10 settimane

Figure 1



Change in the WOMAC arthrosis index after 2, 4, 6, and 10 weeks' treatment.

- Studio condotto in vitro
- Valutazione della capacità di inibizione della sintesi di leucotrieni
- Determinazione della produzione di LTB₄ in cellule HL-60 differenziate con DMSO e stimulate con calcio ionoforo
- Si osserva riduzione della produzione di LTB₄ in risposta alla co-incubazione con il medicinale low-dose (IC₅₀ 10µg/ml)

- Valutazione della capacità di inibizione della sintesi di prostaglandine
- Per distinguere gli effetti potenziali sulle due isoforme (COX 1 e COX 2) sono stati impiegati separatamente i due enzimi
- Co-incubazione con medicinale low dose inibisce sia COX 1 (IC_{50} 50 μ g/ml) sia COX 2 (IC_{50} 60 μ g/ml) (sintesi PGE₂)

- Inoltre test su macrofagi umani differenziati con PMA
- Co-incubazione con medicinale low dose inibisce sintesi PGE₂ (IC₅₀ 10μg/ml)

- Uno studio clinico comparativo* dimostra la non inferiorità dei risultati terapeutici ottenibili per mezzo di iniezioni intrarticolari del medicinale *low-dose* rispetto alle iniezioni intrarticolari di acido ialuronico

*von Nahler G, Metelmann H, Sperber H. Treatment of gonarthrosis with Zeel comp. - Results of a randomised, controlled, comparative clinical trial with hyaluronic acid [Behandlung der Gonarthrose mit Zeel comp. - Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten klinischen Prüfung im Vergleich zu Hyaluronsäure]. *Orthopadische Praxis* 1996;32(5):354-9

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 Apr 19;(2):CD005321.

- Il medesimo medicinale, in studi condotti in vitro* e in trial clinici**, ha anche mostrato effetto condroprotettivo

*Orlandini A, Rossi M, Setti M, Cantaluppi G. L'efficacia di Zeel verificata da nuovi modelli di indagine in vitro. La Med. Biol. 1996;3: 26-35.

**G. Bonfiglio, P. Cerea, N. Confalonieri, M. Rossi, M. Setti. Studio clinico in vivo sull'uomo per la valutazione dell'efficacia e tollerabilità del farmaco omeopatico Zeel. La Med. Biol. 1999;2: 9-30.



Fig. 11: Osservazione in luce polarizzata ed a nicols incrociati (con aggiunta di lamina ritardante di 1/4 d'onda) del campione cartilagineo integro, prima di qualsiasi aggiunta. Si evidenzia una ampia distribuzione dei colori di interferenza, fino al massimo del verde del secondo ordine della tavola del Michel Lévy, corrispondente ad un valore medio elevato dell'indice di birifrangenza: $\delta = 0,017 / 0,018$.

Campione cartilagineo integro

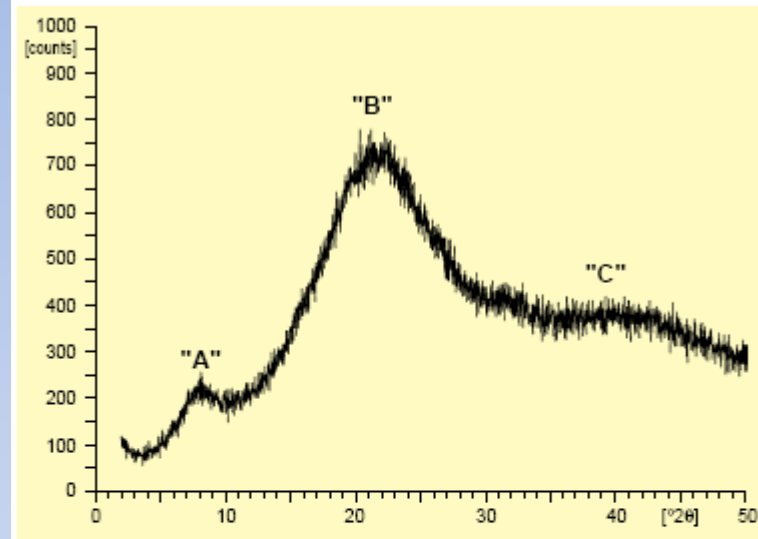


Fig. 12: Andamento diffrattometrico relativo al campione cartilagineo prima di qualsiasi trattamento. Sono posti in bella evidenza i plateau "A", "B" e "C" tipici di un tessuto cartilagineo possedente un perfetto stato di funzionalità articolare. Il plateau "A" è indice di una marcata strutturazione, ripetibile nello spazio con alta frequenza; quello "B" corrisponde a segni strutturali altrettanto ben marcati, ma riscontrabili spazialmente a distanze relative maggiori che non quelle responsabili delle intensità costitutive di "A". Il plateau "C", infine, è spesso non rilevabile all'indagine, essendo indice di una caratteristica che si riproduce parallelamente a se stessa ad elevate distanze relative, multiple di quelle definite le intensità di "A" e di "B".

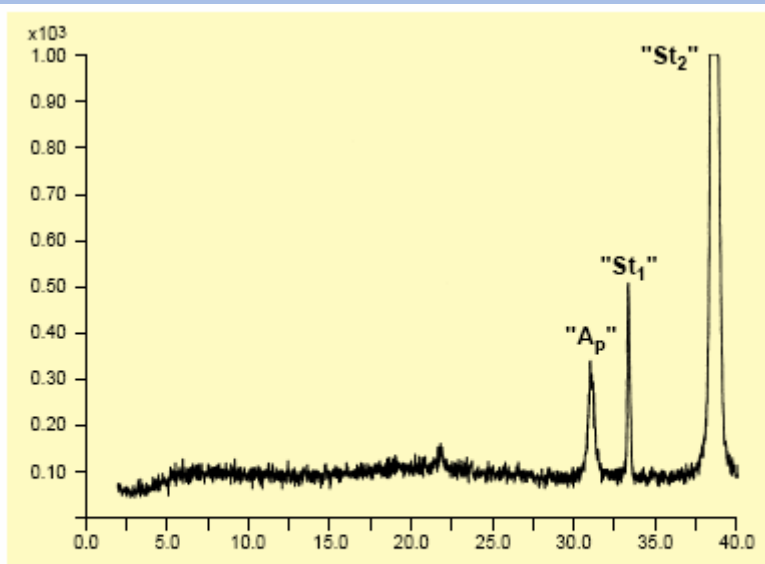


Fig 14: Andamento praticamente piatto di un diffrattogramma corrispondente ad una cartilagine completamente destrutturata; del tipo campione al secondo giorno di incubazione con enzimi proteolitici. gruppo "a".

Campione cartilagineo sottoposto all'azione di enzimi proteolitici incubato con o senza medicinale low dose

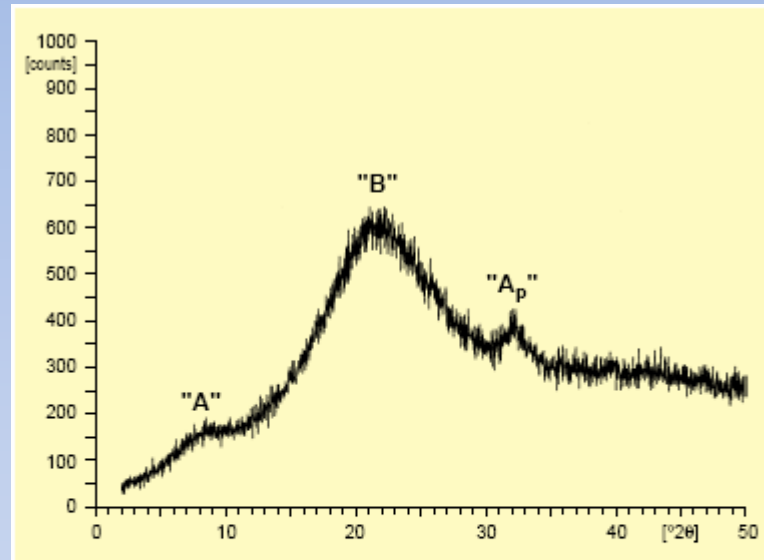


Fig. 18: Spettro diffrattometrico del campione cartilagineo al sesto giorno di incubazione a 38°C, con enzimi disgreganti più Zeel; gruppo "B". Si può notare una ulteriore piccola caduta del plateau "A", una apprezzabile risalita di quello "B", una scomparsa del picco "D", una sostanziale invarianza della situazione relativa al plateau "C" ed un innalzamento del picco "Ap". Il che, tradotto in breve, vuol dire tenuta o recupero nei confronti dello stimolo disgregante. Le caratteristiche ottiche di questo stesso campione sono riportate in figura 24 e 25.



**Campione cartilagineo sottoposto
all'azione di enzimi proteolitici
incubato con o senza medicinale low
dose**

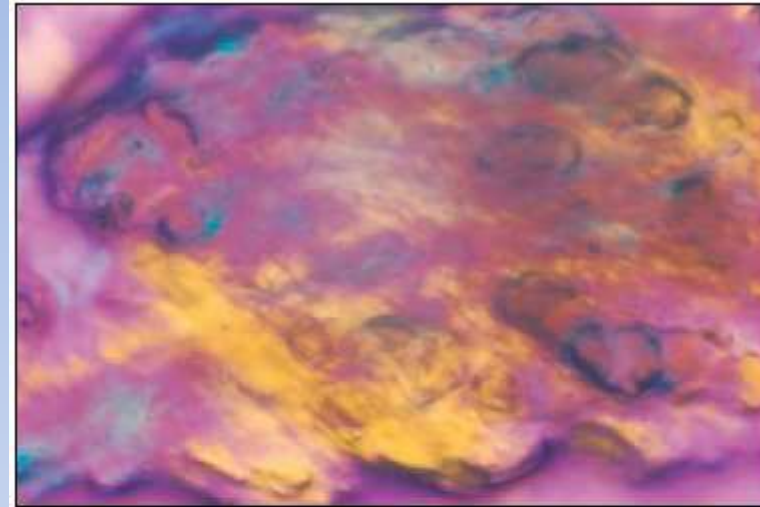


Fig. 25: Campione del gruppo "β" al sesto giorno di incubazione a 38°C. Lo stesso di figura 24. Si riportano i risultati osservati a luce polarizzata, a nicols incrociati e con l'inserimento della lamina ritardante di 1/4 d'onda. Confrontare con la figura 11 e la figura 23. Sporadiche zone con, ancora, forti valori birifrangenti immersi in un ambiente ottico globalmente a più bassi colori di interferenza. Aumento della nodulizzazione del campione, certamente da ricondurre ad un innalzamento del picco "Ap" (vedi figure 16 e 18). Presenza di pozzetti erosivi circoscritti (vedi anche figura 24). In alcuni di essi persistono alti indici di birifrangenza. Tutto ciò è indicativo di una cartilagine in marcato stato di sofferenza, che però non ha completamente perduto la sua specifica funzionalità.

- Studio condotto in vivo
- 6 pazienti affetti da gonartrosi (II e III grado)
- Artroscopia e prelievo del campione cartilagineo prima del trattamento
- 1 iniezione intrarticolare alla settimana per 3 mesi
- Secondo prelievo del campione cartilagineo

VALORI PLATEAU "A" PRIMA/DOPO

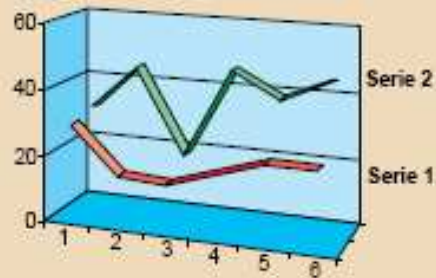


Fig. 93:
Serie 1 = tutti i valori di "A", in ordine,
prima del trattamento.
Serie 2 = tutti i valori di "A", in ordine, dopo il trattamento.

VALORI PLATEAU "B" PRIMA/DOPO

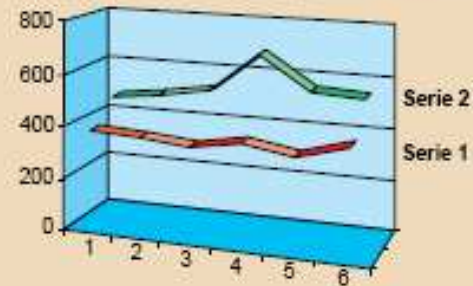


Fig. 94:
Serie 1 = tutti i valori di "B", in ordine,
prima del trattamento.
Serie 2 = tutti i valori di "B", in ordine, dopo il trattamento.

VALORI PLATEAU "C" PRIMA/DOPO

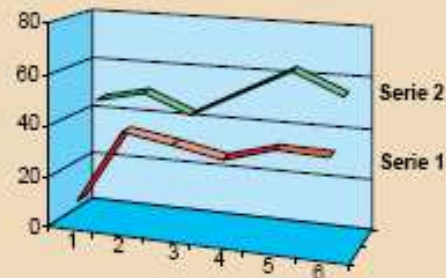


Fig. 95:
Serie 1 = tutti i valori di "C", in ordine,
prima del trattamento.
Serie 2 = tutti i valori di "C", in ordine, dopo il trattamento.

MEDIA VALORI PLATEAU "A", "B", "C" PRIMA/DOPO

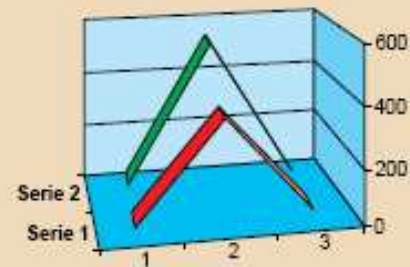


Fig. 96:
Serie 1 = media di tutti i valori di "A", di "B", di "C",
prima del trattamento.
Serie 2 = media di tutti i valori di "A", di "B", di "C",
dopo il trattamento.