



Alessandro De Ponti<sup>1</sup> (foto)  
Michela Tassara<sup>2</sup>  
Luca Santoleri<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinica Ortopedica dell'Università degli Studi di Milano, IRCCS Ospedale Galeazzi, Milano; <sup>2</sup> Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

## Efficacia clinica e profilo di sicurezza del trattamento con siero autologo condizionato (ACS - Orthokine®) nelle patologie ortopediche. Risultati di uno studio retrospettivo in Italia

*Clinical outcome and safety of autologous conditioned serum (ACS - Orthokine®) in orthopedics. A retrospective study in Italy*

### Riassunto

Il siero autologo condizionato (ACS - Orthokine®) è un emocomponente a uso non trasfusionale. Inizialmente è stato utilizzato per la terapia dell'artrosi tramite iniezioni intra articolari. In seguito, le indicazioni si sono allargate a patologie ortopediche o di altre specialità. È ottenuto dal sangue intero autologo opportunamente incubato in apposite provette contenenti sfere di vetro ricoperte di cromo solfato. Riportiamo la nostra esperienza in uno studio retrospettivo sull'uso del siero autologo condizionato in patologie ortopediche e in particolare nella terapia dell'artrosi di anca e ginocchio.

**Parole chiave:** artrosi, infiltrazione, siero autologo condizionato

### Summary

Autologous conditioned serum (ACS - Orthokine®) is a novel blood product for non transfusional use. It was at first developed for the treatment of osteoarthritis, by local intra articular injections. Subsequently it was proposed for the treatment of different conditions both in orthopedics and in other medical specialties. It's obtained by incubating the human peripheral blood in a special syringe containing glass beads treated with chromium sulfate. Here we report our clinical experience with autologous conditioned serum in different orthopedic conditions and especially in knee and hip osteoarthritis.

**Key words:** osteoarthritis, articular injection, autologous conditioned serum

## Introduzione

Il trattamento dell'artrosi con metodi conservativi mantiene una validità in numerose condizioni. La diagnosi precoce e la cura delle forme iniziali sono di vitale importanza per rallentare la progressione a quadri più avanzati. D'altro canto, il trattamento sintomatico è spesso instaurato sia per ridurre la sintomatologia e la disabilità, sia come terapia palliativa nelle forme ormai conclamate che per svariati motivi non possono giovare di terapie chirurgiche.

In questo ambito le terapie con emocomponenti hanno avuto in tempi recenti una diffusione notevole. Il sangue infatti è una fonte di prodotti terapeutici sia cellulari che organici che non possono essere altrimenti ottenuti nella stessa forma, concentrazione o combinazione. Negli ultimi anni, si sono verificate importanti evoluzioni nella produzione di biomateriali e componenti del sangue per l'uso non trasfusionale, con nuovi spettri di indicazioni cliniche, specialmente nel campo della medicina riparativa e rigenerativa.

Al giorno d'oggi sono molti i derivati delle piastrine e del plasma ad avere un ruolo

### Indirizzo per la corrispondenza:

**Alessandro De Ponti**  
via Lodovico Muratori, 30  
20135 Milano (MI)  
E-mail: alexdeponi@hotmail.com

lo consolidato nelle attività cliniche quali la dermatologia, l'ortopedia e la chirurgia, in virtù dell'alto contenuto di citochine e fattori di crescita, fondamentali nella rigenerazione e riparazione dei tessuti<sup>1</sup>. In particolare, in ortopedia questo filone di ricerca e cura è divenuto talmente popolare da assumere la denominazione autonoma di "Ortobiologia".

Il siero autologo condizionato (ACS), noto con il nome commerciale di Orthokine® (Orthogen GmbH, Germany), fa parte a buon diritto di questo gruppo di trattamenti biologici. Esso è un derivato ematico sviluppato negli anni '90 nel tentativo di generare un materiale iniettabile quale novità terapeutica nel trattamento della osteoartrite (OA)<sup>2,4</sup>. Le proprietà terapeutiche del ACS sono legate al contenuto di interleuchine ad azione regolatoria e antiflogistica in particolare l'IL1Ra (antagonista del recettore dell'interleuchina 1). Infatti, tra le citochine identificate nello sviluppo di OA, IL-1 sembra assumere particolare importanza<sup>5</sup>. In tempi recenti sono stati fatti molti tentativi con l'intenzione di sfruttare l'uso terapeutico degli inibitori IL-1 in tale malattia, gli stessi hanno portato allo sviluppo di nuovi trattamenti biologici come l'antagonista del recettore IL-1 (Ra), le forme solubili dei recettori IL-1, e le citochine di tipo 1 (IL-4, IL-10, IL-13) che inibiscono la sintesi di IL-1 e aumentano la sintesi di IL-1Ra<sup>6</sup>. L'ACS è ottenuto dal sangue autologo con un processo particolare<sup>4</sup>. Per stimolare la sintesi di IL-1Ra il sangue intero viene aspirato in una siringa contenente perle di vetro trattate con cromo solfato, cui i monociti e altre cellule aderenti si attaccano. La siringa e il suo contenuto vengono quindi incubati a 37° per diverse ore, durante le quali le piastrine degranulate e le cellule mononucleate producono e rilasciano IL-1Ra (100-1000 volte di più di una normale esposizione al vetro) unitamente a una varietà di anti-infiammatori, tra cui IL-4, IL-10, IL-13 e ulteriori fattori di crescita quale il fattore di crescita dei fibroblasti (FGF-2), il fattore di crescita degli epatociti e il fattore di crescita trasformante (TGF-β1)<sup>5,7</sup>. Le citochine infiammatorie IL-1β e il fattore di necrosi tumorale-α (TNF-α), invece, non sono aumentati in modo significativo. Pertanto, l'ACS ha una spiccata caratterizzazione in senso anti-infiammatorio<sup>8,9</sup>.

Dal punto di vista clinico l'ACS è stato utilizzato per la prima volta nel 1997. A partire dal 2001, l'ACS è stato prodotto col nome di Orthokine® in un impianto di Good Manufacturing Process (GMP). Per la preparazione di ACS nella GMP locale, sono disponibili siringhe EOTII (Orthogen Lab Services GmbH), contenenti perline di vetro trattate in superficie con cromo solfato<sup>10</sup>.

Baltzer e colleghi<sup>11</sup> hanno pubblicato i primi risultati clinici dell'ACS nel trattamento di OA del ginocchio, dapprima in uno studio non randomizzato su 1000 pazienti e successivamente<sup>12</sup> in uno studio randomizzato in cui l'ACS è stato confrontato con standard di cura (acido ialuronico;

HA) e placebo (soluzione salina) su 376 pazienti. I risultati sono stati in entrambi i casi a favore dell'ACS, essendo le risposte superiori e di più lunga durata.

Gli stessi risultati sono stati confermati da uno studio randomizzato di Yang e colleghi<sup>13</sup> su 176 pazienti con OA del ginocchio e in uno studio prospettico a 2 anni non cieco di Baselga e Hernandez<sup>10</sup>. Baltzer e colleghi<sup>14</sup> hanno anche affermato l'efficacia dell'utilizzo di ACS nel trattamento dell'OA dell'anca. Più recentemente, in seguito all'esperienza acquisita in modelli animali, l'uso di ACS è stato esteso anche al trattamento della compressione radicolare lombare<sup>15,16</sup> e per le lesioni di muscoli e tendini negli atleti<sup>17</sup>. A dispetto dei risultati incoraggianti riportati in esperienze estere, il ACS non ha avuto in Italia una diffusione e una popolarità pari ad altre nazioni, sebbene la tecnica fosse pubblicata e il "device" per la produzione dell'emo-componente regolarmente autorizzato alla distribuzione e al commercio nel nostro paese. Nella nostra pratica clinica abbiamo iniziato a utilizzare ACS con risultati incoraggianti, sia su patologia artrosica di anca e ginocchio, sia in casi più sporadici di artrosi di altri distretti articolari e di patologie infiammatorie e degenerative muscolo-tendinee. In questo studio riportiamo la nostra esperienza iniziale nell'utilizzo del ACS in differenti patologie degenerative e infiammatorie muscoloscheletriche. In particolare, riportiamo una valutazione retrospettiva sui primi casi di pazienti affetti da artrosi di anca e ginocchio che conferma le positive evidenze riportate in letteratura internazionale.

## Materiali e metodi

Abbiamo incluso nello studio i pazienti trattati nel periodo da novembre 2013 a febbraio 2016. Tutti i pazienti sono stati reclutati dallo stesso chirurgo ortopedico (A.D.) sulla base di una valutazione clinica e strumentale ambulatoriale. Nei casi in cui era indicato il trattamento con ACS, il paziente era correttamente informato sulle indicazioni e possibili alternative e poteva esprimere il proprio consenso.

Nel gruppo allo studio per artrosi di anca e ginocchio è stata eseguita una valutazione dell'artrosi sulla base di una radiografia standard di anca o ginocchio. In molti casi era presente una documentazione RM aggiuntiva.

In tutti i casi è stato ottenuto il consenso informato scritto per il prelievo ematico e la preparazione di ACS e per l'iniezione intra-articolare.

### Criteria di inclusione ed esclusione

Sono stati inclusi nello studio tutti quei pazienti che avevano accettato il trattamento con ACS prima del novembre 2015, e la cui terapia a tale data era stata programmata (quattro iniezioni totali). Tutti i pazienti erano maggiorenni. Sono state escluse donne in acclarato stato di gravidanza

e/o in età fertile, pazienti con gravi malattie neurologiche/psichiatriche, sierologia positiva per epatite B o C o HIV, o infezione documentata delle articolazioni.

Per il gruppo comprendente i soggetti affetti da artrosi di anca e ginocchio il trattamento è stato proposto ai soggetti che presentavano un quadro di artrosi sintomatica da iniziale a medio-avanzata sulla base dei comuni parametri clinici, che esprimevano una preferenza al trattamento conservativo e il cui parametro VAS prima del trattamento fosse stato valutato in 50 mm o più. Nei casi di artrosi di ginocchio è stata fatta una valutazione secondo la scala di Kellgren e Lawrence.

### Preparazione ACS

L'ACS è stato preparato presso l'Unità di Immunoematologia e Medicina trasfusionale dell'Ospedale San Raffaele di Milano, in accordo al manuale di istruzioni del prodotto (Orthogen Lab Services GmbH).

Una quantità totale di 40 ml di sangue venoso è stata prelevata presso il centro di donazione del sangue tramite una siringa con ago standard e successivamente trasferito in 2 siringhe EOT II (Orthogen Lab Services GmbH), correttamente etichettate con nome e numero paziente unico (UPN) a codice a barre.

Nel laboratorio di manipolazione cellulare (CML) del servizio, l'EOT II, è stato incubato per 6 ore a 37° in un incubatore controllato (Forma Scientific 3165 S / N) e successivamente centrifugato a 5000 rpm per 10 minuti. Il surnatante (ACS) è stato quindi diviso in 4 aliquote da 2 ml. ciascuna in una siringa da 5 ml sotto un armadio a flusso laminare sterile. Le aliquote di ACS sono state conservate in congelatore alla temperatura controllata di -20 ° fino all'uso. Al momento della somministrazione ciascuna aliquota è stata scongelata separatamente a temperatura ambiente e utilizzata.

### Somministrazione dell'ACS

Lo schema terapeutico standard prevedeva 4 somministrazioni sulla sede bersaglio tramite iniezione intraarticolare o infiltrazione locale. Sono state eseguite iniezioni di 2 ml di ACS a cadenza settimanale per 4 volte consecutive, come descritto da altri autori<sup>13</sup>.

Tutte le iniezioni sono state eseguite dallo stesso chirurgo ortopedico (A.D.), esperto nella terapia infiltrativa. Le iniezioni sono state eseguite in un ambiente ambulatoriale adeguato secondo gli standard della buona pratica clinica, utilizzando strumenti e materiali sterili. Alla siringa per iniezione è stato applicato un filtro barriera 0,22 µm (Millex GP, Merck Millipore). L'iniezione è stata eseguita con normale ago 21 gauge (Terumo). Quando necessario è stata utilizzata una guida ecografica. In particolare, in caso di OA dell'anca l'iniezione è stata eseguita sotto guida eco-

grafica, utilizzando uno strumento Esaote My Lab Gold e una sonda 10 MHz lineare, con tecnica a mano libera e controllo continuo del corretto posizionamento dell'ago. È stato utilizzato un ago da spinale mandrinato (Terumo Medical Corporation, Somerset, NJ, USA, Spinal Needle 21G x 2 3/4, 0,8 x 70 mm).

### Valutazioni cliniche e follow-up

Nel gruppo affetto da artrosi del ginocchio e dell'anca, lo stesso ortopedico esperto ha valutato i pazienti prima di ogni infusione di ACS (punti 1-4), un mese (periodo di osservazione 5) e 6 mesi (periodo di osservazione 6) dopo l'ultima infusione.

In occasione di ogni visita, a tutti i pazienti è stato chiesto di descrivere l'intensità del proprio dolore utilizzando la scala psicometrica VAS (scala analogica visiva) universalmente riconosciuta<sup>18</sup> come misura per i sintomi soggettivi. È stato riportato qualsiasi evento avverso (dolore persistente nel sito dell'iniezione, sanguinamento o ematoma intra-articolare, infezione locale ecc.).

Nel caso di iniezione nel ginocchio è stato anche registrato il parametro obiettivo ROM (*Range Of Motion*), espresso in gradi, e una scheda valutativa WOMAC<sup>19</sup>.

### Analisi statistica

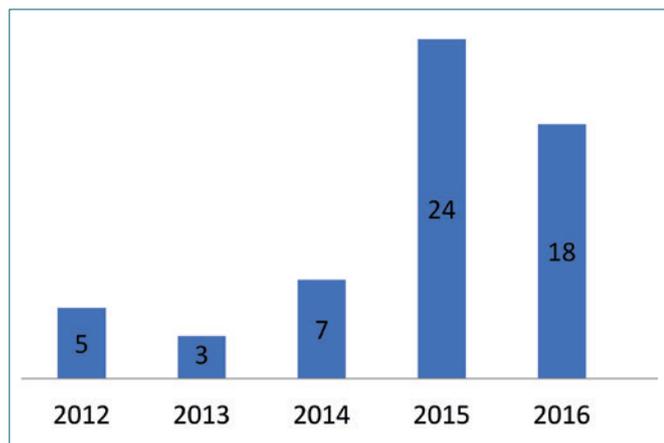
Per il confronto di VAS e ROM è stato utilizzato un test di Mann Whitney. A causa del numero esiguo di casi osservati, gli eventi avversi sono stati solamente descritti.

I dati sono stati archiviati utilizzando MS Excel, che è stato utilizzato anche per produrre statistiche e grafici di base. Le analisi statistiche sono state eseguite con il software R, versione 2.9.0 (<http://www.r-project.org>).

## Risultati

Abbiamo iniziato questo trattamento in un numero ristretto di casi. Progressivamente, grazie anche agli incoraggianti risultati iniziali e all'interesse suscitato, il numero di pazienti trattati è aumentato (Fig. 1). Nel periodo allo studio il trattamento con ACS è stato proposto a un totale di 116 pazienti. Abbiamo trattato un totale di 46 pazienti. In alcuni casi lo stesso paziente ha ricevuto più di un trattamento, pertanto il totale dei trattamenti eseguiti è stato di 57. I casi trattati erano in maggioranza costituiti da artrosi di anca e ginocchio. Abbiamo trattato anche casi di artropatia infiammatoria, tendiniti, tendinopatia della cuffia dei rotatori della spalla. In tabella riportiamo le patologie trattate (Fig. 2).

Riportiamo ora i risultati nel gruppo allo studio affetto da artrosi di anca e ginocchio. Dall'analisi retrospettiva abbiamo considerato 23 soggetti. L'età media era di 68 anni (range 34-87). Venti pazienti sono stati trattati per una OA



**Figura 1.** Numero trattamenti effettuati per anno.

del ginocchio (87%) e 3 un OA dell'anca (13%). Cinque pazienti con OA bilaterale del ginocchio hanno ricevuto un trattamento ACS completo per ciascun ginocchio; i dati sono stati analizzati separatamente per ciascun ciclo di ACS. Il set di dati completo è stato quindi composto da 28 casi (21 in pazienti femmine e 7 in pazienti maschi).

Al momento della prima iniezione, 11 casi erano sottoposti a una terapia antalgica cronica: 4 di loro assumevano FANS, 2 inibitori della COX-2, 2 steroidi, 2 paracetamolo e 1 paracetamolo + tramadolo. Tre seguivano una terapia cronica con effetto sul dolore a causa delle condizioni mediche concomitanti (2 steroidi + Methotrexate, 1 inibitore della COX-2). Quattordici (50%) erano soliti assumere farmaci solo su richiesta.

#### **Efficacia: riduzione del dolore**

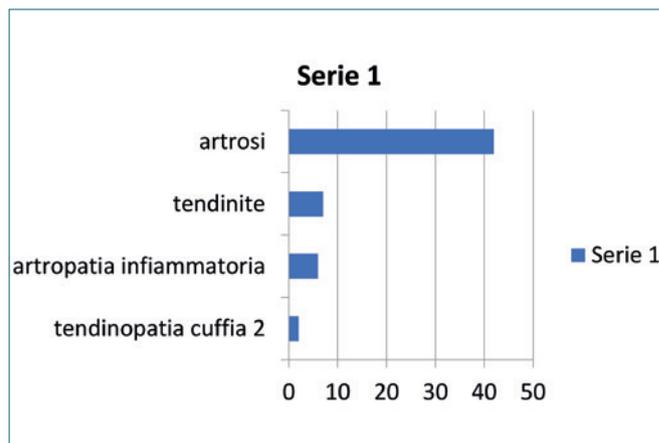
Al momento della prima visita i pazienti presentavano una VAS media di 80 +/- 20 mm. Il sintomo dolore (misurato con la VAS) è diminuito in modo significativo fin dalle prime somministrazioni di ACS migliorando ulteriormente o mantenendosi stabile fino alla rilevazione al termine del trattamento.

Tra 1 e 6 mesi di follow-up, la VAS è aumentata in 7 casi (25%), con un aumento mediano di 10 mm (6 su 7 casi); è rimasto stabile in 19 (68%) e migliorato ulteriormente in 2 casi (entrambi con una riduzione di 10 mm).

Nessuna differenza significativa è stata osservata nella riduzione di VAS in base al sesso e all'età, anche se era presente qualche differenza a favore del gruppo di età più giovane (70 vs 50 mm,  $p = ns$ ) (Fig. 3).

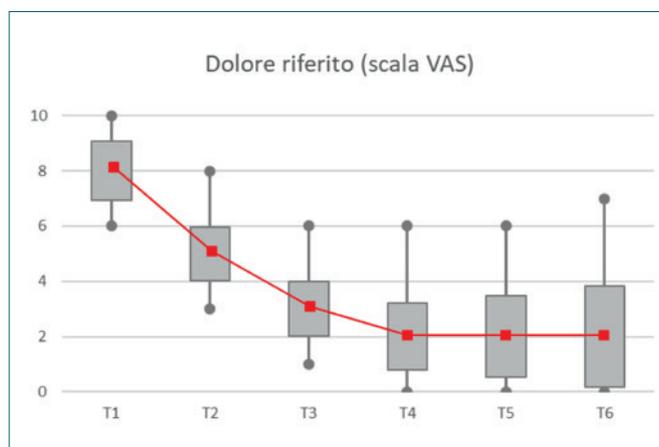
#### **Efficacia: miglioramento della ROM**

Il parametro della ROM è stato valutato solo per i soggetti affetti da artrosi del ginocchio. Abbiamo notato un miglioramento dell'articolazione precoce, già dalla prima iniezione di ACS, e progressivamente è migliorato ulteriormente fino



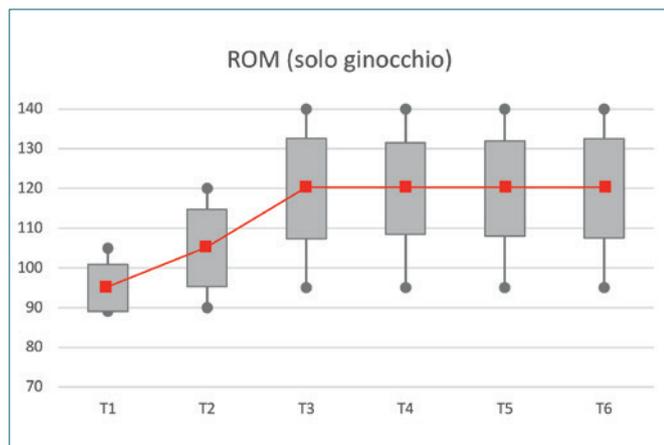
**Figura 2.** Patologie trattate nel periodo oggetto di studio.

- Artrosi 42 di cui (33 ginocchio, 1 radiocarpica, 1 gleno omerale, 2 tibio tarsica, 4 anca, 1 FAI).
- Artropatia infiammatoria 6 (5 ginocchio 1 anca).
- Tendinite 7 (5 achilleo, 1 rotuleo, 1 epicondilita).
- 2 tendinopatia cuffia.



**Figura 3.** VAS nei diversi timepoint (la linea rossa rappresenta la mediana).

al termine delle iniezioni stesse. Alla sospensione del trattamento l'articolazione è migliorata ulteriormente in un caso (10°) e peggiorata in un altro (5°), nei restanti casi si è mantenuta stabile. Una differenza statisticamente significativa è stata osservata nella ROM tra il periodo di osservazione 1 e il periodo di osservazione 6, con un aumento mediano di 25° complessivi (range 5-40,  $p < 0,01$ ). Anche per la ROM è stata osservata una certa tendenza a un miglioramento più significativo nel caso di pazienti più giovani che però non ha raggiunto la significatività statistica (Fig. 4).

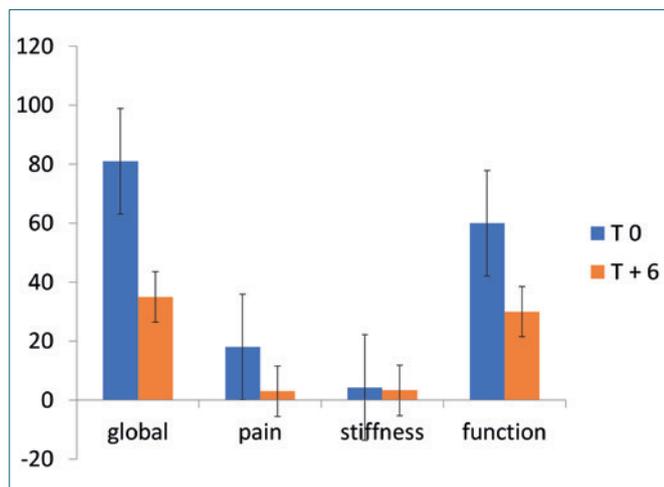


**Figura 4.** ROM (max-min) in flessione-estensione nei diversi timepoint per i pazienti affetti da OA del ginocchio (la linea rossa rappresenta la mediana).

#### **Efficacia: WOMAC**

Nel gruppo più numeroso di pazienti affetti da gonartrosi abbiamo valutato la scheda clinica WOMAC. Il punteggio alla scheda clinica globale è anch'esso migliorato di circa il 60% nel controllo post trattamento. Analogo trend è stato rilevato nei punteggi relativi alle sottocategorie relative a dolore (-80%) e funzione (-52%) (Fig. 5).

Un solo paziente, al termine del periodo di osservazione, è stato sottoposto in tempi brevi a un intervento di sostituzione protesica. Il grado di degenerazione artrosica al tavolo operatorio era particolarmente elevato con completo sovertimento e scomparsa del rivestimento cartilagineo in due comparti articolari su tre.



**Figura 5.** Risultati secondo punteggio WOMAC nel gruppo allo studio di pazienti affetti da artrosi di ginocchio.

#### **Efficacia: farmaci concomitanti**

Dieci casi su 14 (71%), che erano sottoposti a una terapia cronica per alleviare il dolore all'inizio del trattamento, hanno ridotto e successivamente interrotto la terapia dopo 1-3 infiltrazioni. Nessuna correlazione è stata trovata tra l'uso di farmaci e VAS o ROM prima e dopo il trattamento.

#### **Tossicità ed eventi avversi**

Per quanto riguarda la sicurezza del trattamento non abbiamo mai avuto eventi avversi maggiori quali infezioni articolari, ematoma, dolore persistente o importante sinovite. Solo in due casi abbiamo riscontrato un dolore persistente per più di 24 ore in sede di iniezione (1 achilleo, 1 ginocchio), ma questo non ha indotto il paziente a interrompere il trattamento e non si è ripetuto all'infiltrazione successiva. Nessuno dei pazienti ha chiesto di interrompere il trattamento per la comparsa di eventi avversi.

## **Discussione e conclusione**

Questa analisi retrospettiva dimostra l'efficacia di ACS per il trattamento dell'artrosi sintomatica del ginocchio. Tale dato è in accordo con i risultati dei primi studi apparsi in letteratura <sup>10 11 13</sup>.

Per quanto riguarda i casi di artrosi dell'anca abbiamo osservato una considerevole diminuzione del dolore a essa correlato. La scarsa numerosità del campione non ci permette di affermare l'efficacia per l'artrosi dell'anca in questo studio. Tuttavia, per analogia con quanto evidente nei casi di gonartrosi possiamo ritenere che vi siano buone basi teoriche per ritenere questo metodo efficace anche in altre articolazioni e in particolare nell'anca.

Nello studio abbiamo considerato anche soggetti affetti da artrosi avanzata. È interessante notare che il miglioramento sintomatico si è esteso a tutti i gradi di artrosi, compresi quelli con la malattia più grave (documentati specialmente con la ROM). Questa osservazione concorda con i risultati di Baltzer et al. che ha segnalato un eccellente miglioramento del dolore in artrosi dell'anca con scarsa correlazione alla stadiazione radiologica della malattia <sup>14</sup>.

Anche se i benefici di maggior entità sono stati osservati nei pazienti più giovani, l'età non è correlata in modo significativo al risultato. Nei pazienti più giovani, il dolore articolare e l'infiammazione possono essere secondari non solo alla degenerazione, ma anche all'infiammazione delle strutture articolari e periarticolari conseguente all'esercizio o ai traumi. Si potrebbe ipotizzare, quindi, che nei pazienti più giovani l'ACS sia efficace non solo sulla degenerazione osteocondrale cronica ma anche sull'infiammazione secondaria a stress meccanico <sup>5</sup>.

Il trattamento con ACS, quindi, può essere suggerito negli adulti più giovani per ritardare l'intervento chirurgico e cu-

rare l'infiammazione articolare subacuta o cronica, mentre nei pazienti più anziani potrebbe essere un'opzione valida quando alcuni farmaci sono controindicati e, soprattutto, quando non c'è indicazione chirurgica a causa delle condizioni mediche concomitanti.

L'effetto positivo sulla sintomatologia soggettiva è stato osservato anche nei casi di flogosi peri-articolare e tendinea e nelle artropatie infiammatorie. Anche in questi casi la scarsa numerosità del campione limita il valore dell'osservazione a un dato puramente descrittivo che sarà da confermarsi con studi mirati di maggiore numerosità.

La nota presenza di elevati livelli di IL antiinfiammatorie nell'ACS ci induce a ritenere che l'effetto positivo sia almeno in parte spiegabile con una potente e pronta azione antiinfiammatoria. L'azione di IL antiinfiammatorie riduce il dolore e aumenta funzione e mobilità nell'artrosi da lieve a moderata. Occorre però considerare che la protezione dal danno flogistico articolare si traduce in un effetto positivo a lungo termine, ritardando la degenerazione articolare. Infatti, secondo le più recenti teorie eziopatogenetiche dell'artrosi, le riacutizzazioni flogistiche giocano un ruolo patogenetico fondamentale e negativo nella progressione dell'artrosi.

Il trattamento con ACS è una possibile alternativa ad altri trattamenti farmacologici per via generale o intra articolare come steroidi, acido ialuronico e PRP. Vi sono alcuni studi che, in modo indiretto, basandosi sul confronto dei risultati pubblicati nelle casistiche, si spingono a ipotizzare una superiorità dell'ACS per quanto riguarda la risposta clinica<sup>12</sup>. La metodica è apparsa maneggevole e facilmente disponibile sul territorio. La fase di prelievo è estremamente rapida essendo paragonabile a un normale prelievo ematico, con quantità limitate. Dopo la donazione il paziente può rientrare al proprio domicilio. La lavorazione infatti viene di norma eseguita in ambiente adeguato dove è possibile far convergere il prelievo. Non è necessario che l'infusione venga eseguita contestualmente o nelle ore immediatamente seguenti al prelievo. Infatti, la frazione di ACS può essere congelata e mantenuta anche per diversi giorni. Questo, a differenza di altri emoderivati, rende possibile eseguire il trattamento infiltrativo con ACS in luoghi e in tempi del tutto indipendenti dalla preparazione dello stesso, con ovvie positive ricadute sulla maneggevolezza della metodica. Le infiltrazioni possono infatti essere programmate ed eseguite quando l'operatore lo ritiene più opportuno in base a considerazioni cliniche.

Il profilo di sicurezza è apparso eccellente. Non sono stati riscontrati eventi avversi maggiori. Il rischio teorico di infezione è sostanzialmente pari a quello di un normale trattamento infiltrativo. La frequenza di infezioni intra-articolari in caso di infiltrazione si attesta su valori compresi tra 1/14.000 e 1/50.000 infiltrazioni, a seconda delle casi-

stiche<sup>20</sup>. L'utilizzo di un filtro barriera è un'ulteriore precauzione. Non sono stati riscontrati problemi legati all'utilizzo in sedi extra-articolari. Rispetto ad altre terapie iniettive, come l'acido ialuronico, a nostro parere non esiste il problema dell'irritazione quando il preparato viene iniettato al di fuori dello spazio articolare. L'iniezione con ACS può essere eseguita anche al di fuori di cavità articolari senza che questo provochi sintomatologia dolorosa o reazioni avverse. Pertanto, contrariamente ad altri trattamenti infiltrativi, anche un'accidentale iniezione extra-articolare non provoca reazioni di nota.

Questo studio è retrospettivo e i dati sono stati raccolti mesi o anni dopo il trattamento. Alcuni pazienti non possono essere inclusi a causa della mancanza di un file completo e il numero finale è piuttosto ridotto. Inoltre, non è stato possibile confrontare i risultati con un gruppo di controllo. È stato dimostrato che l'effetto placebo per l'iniezione intra-articolare è piuttosto significativo (fino al 30% di miglioramento negli studi per OA che non comportano ACS)<sup>21</sup>. Gli effetti placebo per il trattamento intra-articolare sono solitamente più alti rispetto al placebo orale, probabilmente a causa dell'effetto più impressionante che ha una tale terapia. Dall'altro lato, altri studi hanno chiaramente dimostrato la superiorità dell'ACS rispetto ad altre terapie, nonostante la presenza dell'effetto placebo<sup>22 23</sup>. I nostri dati permettono un follow up limitato ai primi 6 mesi. Il dato empirico ci induce a ritenere che il miglioramento sintomatico persista almeno per 1 anno post trattamento. Tuttavia non abbiamo dati sufficienti a supporto. Sono quindi auspicabili studi prospettici e mirati rigorosi e con un prolungato follow up per confermare gli incoraggianti dati preliminari.

## Bibliografia

- 1 Burnouf T, Goubran HA, Chen TM, et al. *Blood-derived biomaterials and platelet growth factors in regenerative medicine*. Blood Rev 2013;27:77-89.
- 2 Hannum CH, Wilcox CJ, Arend WP, et al. *Interleukin-1 receptor antagonist activity of a human interleukin-1 inhibitor*. Nature 1990;343:336-40.
- 3 Carter DB, Deibel MR, Dunn CJ, et al. *Purification, cloning, expression and biological characterization of an interleukin-1 receptor antagonist protein*. Nature 1990;344:633-8.
- 4 Meijer H1, Reinecke J, Becker C, et al. *The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction*. Inflamm Res 2003;52:404-7.
- 5 Wright-Carpenter T, Klein P, Schaferhoff P, et al. *Treatment of muscle injuries by local administration of autologous conditioned serum: a pilot study on sportsmen with muscle strains*. Int J Sports Med 2004;25:588-93.
- 6 Wehling P, Moser C, Frisbie D, et al. *Autologous conditioned*

- serum in the treatment of orthopedic diseases. *Bio Drugs* 2007;21:323-32.
- 7 Frisbie DD, Kawcak CE, Werpy NM, et al. *Clinical, biochemical, and histologic effects of intra-articular administration of autologous conditioned serum in horses with experimentally induced osteoarthritis*. *Am J Vet Res* 2007;68:290-6.
  - 8 Darabos N, Trsek D, Miklic D, et al. *I. Comparison of double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction with and without autologous conditioned serum application*. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016;24:3377.
  - 9 Rutgers M, Saris DB, Dhert WJ. *Cytokine profile of autologous conditioned serum for treatment of osteoarthritis, in vitro effects on cartilage metabolism and intra-articular levels after injection*. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R114.
  - 10 Baselga Garcia-Escudero J, Miguel Hernández Trillos P. *Treatment of osteoarthritis of the knee with a combination of autologous conditioned serum and physiotherapy: a two-year observational study*. *PLoS One* 2015;10:e0145551.
  - 11 Baltzer AWA, Drever R, Granrath M, et al. *Intraarticular treatment of osteoarthritis using autologous interleukine-1 receptor antagonist (IL-1Ra) conditioned serum*. *Dtsch Z Sportmed* 2003;54:209-21
  - 12 Baltzer AW, Moser C, Jansen SA, et al. *Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis*. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:152-60.
  - 13 Auw Yang KG, Raijmakers NJ, van Arkel ER, et al. *Autologous interleukin-1 receptor antagonist improves function and symptoms in osteoarthritis when compared to placebo in a prospective randomized controlled trial*. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:498-505.
  - 14 Baltzer AW, Ostapczuk MS, Stosch D, et al. *New treatment for hip osteoarthritis: clinical evidence for the efficacy of autologous conditioned serum*. *Orthop Rev (Pavia)* 2013;5:59-64.
  - 15 Becker C, Heidersdorf S, Drewlo S, et al. *Efficacy of epidural perineural injections with autologous conditioned serum for lumbar radicular compression: an investigator-initiated, prospective, double-blind, reference-controlled study*. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007;32:1803-8.
  - 16 Goni VG, Singh Jhala S, Gopinathan NR, et al. *Efficacy of epidural perineural injection of autologous conditioned serum in unilateral cervical radiculopathy: a pilot study*. *Spine (Phila Pa 1976)* 2015;40:E915-21.
  - 17 Wright-Carpenter T, Klein P, Schäferhoff P, et al. *Treatment of muscle injuries by local administration of autologous conditioned serum: a pilot study on sportsmen with muscle strains*. *Int J Sports Med* 2004;25:588-93.
  - 18 Gould D, Kelly D, Goldstone L, et al. *Visual Analogue Scale (VAS)*. *J Clin Nurs* 2001;10:697-706.
  - 19 Bellami N. *WOMAC: a twenty year experiential review of a patient-centered self-reported health status questionnaire*. *J Rheumatol* 2002;29:2473-6.
  - 20 Seror P, Pluvinage P, d'Andre FL, et al. *Frequency of sepsis after local corticosteroid injection (an inquiry on 1160000 injections in rheumatological private practice in France)*. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:1272-4.
  - 21 Karlsson J, Sjögren L, Lohmander L. *Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study*. *Rheumatology* 2002;41:1240-8.
  - 22 Frizziero A, Giannotti E, Oliva F, et al. *Autologous conditioned serum for the treatment of osteoarthritis and other possible applications in musculoskeletal disorders*. *Br Med Bull* 2013;105:169-84.
  - 23 Fox BA, Stephens MM. *Treatment of knee osteoarthritis with Orthokine-derived autologous conditioned serum*. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:335-45.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.