

ACS Project

Shoulder

Nemanja Damjanov



Institute of
Rheumatology



Belgrade
University, Serbia

ACS Project: Shoulder

Title

**The efficacy and safety of Autologous Conditioned Serum (ACS)-Orthokine injections, compared to Betamethasone (Diprofos) and placebo injections in the treatment of chronic shoulder joint pain:
Prospective, randomized, double-blind, controlled study.**

ACS Project: Shoulder

Objective

To compare the efficacy and safety of Autologous Conditioned Serum (ACS)-Orthokine injections, versus Betamethasone (Diprofos) and placebo injections in the treatment of chronic shoulder joint pain.

ACS Project: Shoulder

Study design

Prospective, randomized, double-blind, controlled study.

Patients

Group of 32 patients suffering from chronic supraspinatus tendinopathy and lesions of the supraspinatus tendon.

ACS Project: Shoulder

Randomisation

**16 patients will be treated with ACS – Orthokine,
- 4 injections (one injection every week)**

**16 patients will be treated with betamethasone –
Diprofos and placebo - saline,
- 3 injections of Diprofos (one injection
every week),
and one injection of saline on a fourth
week**

ACS Project: Shoulder

Methods - Flow Chart

Proce dure	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 7	Visit 8
	Week 1	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	week 12	Week 24
Blood sampl.	X	Option (safety)	Option (safety)	Option (safety)	Option (safety)	Option (safety)	Option (safety)
Clin. Exam.	X				X	X	X
US int. exam.	X	X	X	X			
US Dg. exam.	X				X	X	X
X - Ray	X						X

ACS Project: Shoulder

Methods

Blood sample is taken for each patient before the treatment starts. First injection will be administrated 7 hours after the blood collection.

Each injection is administrated under the sonography control, by one sonographer (ND).

Patient is blinded for the treatment option.

Two independent rheumatologists (clinical examination) and two independent rheumatologists (US diagnostic examination), blinded for the treatment option, examine the patient before each visit.

Radiologist is blinded for the treatment option.

ACS Project: Shoulder

Inclusion criteria

- 1. Subjects ≥ 18 years old.**
- 2. Chronic shoulder pain lasting longer than 6 weeks.**
- 3. Patients assessment of pain ≥ 50 on VAS scale (0 – 100).**
- 4. No treatment for at least two weeks before randomization (patient is allowed to take Paracetamol, up to 500mg every 4 hours, when necessary).**
- 5. No glucocorticoid local injections in the shoulder for at least 24 weeks before the Study entry.**

ACS Project: Shoulder

Exclusion criteria

- 1. Subjects with inflammatory rheumatic diseases, metabolic and autoimmune diseases either of musculoskeletal or other systems.**
- 2. Severe forms of acute or chronic diseases of other organ systems (infections and malignant illnesses included).**
- 3. Subjects with contraindications to glucocorticoid therapy.**
- 4. Any other condition that could jeopardize the Study Objective or violate the Protocol.**

Ministry of Health Approval



Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА
Сектор за организацију здравствене
службе

Бр.: 500-01-01228/2013-03
Датум : 02.август 2013. године
Немањина 22-26
Београд
БС

РЕПУБЛИКА СРБИЈА ИНСТИТУТ ЗА РЕУМАТОЛОГИЈУ, Београд			
ПРИМЉЕНО: 15.08.2013			
Орг. јед.	Број	Прилог	Вредност
	1893/2		

ИНСТИТУТ ЗА РЕУМАТОЛОГИЈУ

-директору-

БЕОГРАД
Ул.Ресавска бр.69

Поводом Вашег дописа упућеног Министарству здравља, у вези издавања дозволе за коришћење нове здравствене технологије:

-Примена аутологног кондиционираног серума -ортокин

обавештавамо Вас о следећем:

узимајући у обзир оправданост примене наведене методе, Комисија за процену здравствених технологија сагласна је са њеним увођењем у рад Института за реуматологију, у складу са чланом 67-70. Закона о здравственој заштити („Службени гласник РС”, број 107/05, 72/09 – др. закон, 88/10, 99/10 57/11 и 119/12).

С поштовањем,

ПОМОЋНИК МИНИСТРА

Прим. др Зоран Ковачевић



Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА
Сектор за организацију здравствене
службе

Бр. 500-01-01228/2013-03
Датум : 02.август 2013. године
Немањина 22-26

Београд
БС

РЕПУБЛИКА СРБИЈА ИНСТИТУТ ЗА РЕУМАТОЛОГИЈУ, Београд			
15.08.2013			
Орг. јед.	Број	Прилог	Вредност
	1893/2		

Министарство здравља, на основу члана 192. став 1. Закона о општем управном поступку („Службени лист СРЈ”, бр. 33/97 и 31/01) и члана 69. став 4. Закона о здравственој заштити („Службени гласник РС”, број 107/05, 72/09 – др. закон, 88/10, 99/10, 57/11 и 119/12), решавајући по захтеву Института за реуматологију, у поступку издавања дозволе за коришћење нових здравствених технологија, доноси:

РЕШЕЊЕ

ДОЗВОЉАВА СЕ Институту за реуматологију, да у пружању здравствене заштите уведе нову здравствену технологију:

- Примена аутологног кондиционираног серума -ортокин

као научно доказану и проверену здравствену технологију.

Образложење

Институт за реуматологију са седиштем у Београду, ул.Ресавска бр.69, поднео је захтев за издавање дозволе за коришћење нове здравствене технологије у пружању здравствене заштите у Институт за реуматологију.

Комисија за процену здравствених технологија у Министарству здравља, утврдила је да је нова здравствена технологија научно прихватљива, да је потврђена у пракси других високо развијених земаља, да је безбедна и да је квалитетна и на основу тога је дала мишљење да се може примењивати у Институт за реуматологију.

По разматрању захтева, увидом у достављене доказе, узимајући у обзир све чињенице од значаја за примену нове здравствене технологије, на основу мишљења Комисије за процену здравствених технологија и на основу члана 69. став 4. Закона о здравственој заштити, одлучено је као у диспозитиву.

Против овог решења може се тужбом покренути управни спор код Управног суда Републике Србије у року од 30 дана од дана пријема решења.

МИНИСТАР
Проф. др Славица Букић-Децановић

Information for the patients

Efikasnost i bezbednost injekcija Autologog Kondicioniranog Seruma (ACS) - Orthokine® u odnosu na injekcije betametazona (Diprofos) u lečenju hroničnog bola u ramenu zbog tendinitisa supraspinatusa: Prospektivna, randomizirana, dvostruko-slepa kontrolisana studija

1. Princip metode i kratak opis postupka

Ortokin terapija predstavlja najsavremeniji vid lečenja molekulima koje proizvode ćelije krvi samog pacijenta a koji smiruju zapaljenje i podstiču oporavak oštećenih i obolelih tkiva pacijenta. Pacijentu se izvadi 40ml krvi u specijalne špriceve u kojima se nalaze posebno pripremljene sterilne staklene kuglice. Pojedine ćelije krvi se tokom inkubacije od 6 sati, na 37°C, prilepe za površinu ovih kuglica. Takvo spajanje podstiče aktivaciju ovih ćelija koje proizvode i ispuštaju u krvnu tečnost molekule (citokine i faktore rasta) koji smiruju zapaljenje i podstiču oporavak oštećenih i obolelih tkiva. Nakon inkubacije krvi od 6 sati, krv se centrifugira, izdvoji se serum koji je obogaćen antizapaljenjskim citokinima i faktorima rasta. Serum se podeli u pet uzoraka od po 2 ml. Prvi uzorak se odmah daje u oboleli zglob ili tkivo pacijenta. Ostali uzorci se zalede na -18°C. U razmacima od po 7 dana po jedan uzorak seruma se odmrzava i ubrizgava u zglob ili tkivo koje se leči (ukupno 4 injekcije za mesec dana).



Informed Consent Form

INSTITUT ZA REUMATOLOGIJU BEOGRAD

IME I PREZIME ISPITANIKA _____

PISANA SAGLASNOST ZA UČEŠĆE U ISPITIVANJU ACR – Orthokine RAME

OVIM IZJAVLJUJEM DA SAM U POTPUNOSTI RAZUMEO INFORMACIJU O NAČINU I RAZLOZIMA UZIMANJA UZORKA KRVI ZA PRIPREMU ACS - Orthokine I SAGLASAN SAM SA INTERVENCIJOM (DAVANJE UZORAKA SERUMA U RAME UZ KONTROLU ULRAZVUKOM).

Datum

Ime i prezime pacijenta

Kontakt telefon:

Svojeručni potpis pacijenta

Datum

Ime i prezime lekara

Kontakt telefon:

Svojeručni potpis ordinirajućeg lekara

Protocol Form

PROTOKOL Orthokine RAME 1

NEDELJA: _____

Datum: _____

NASLOV STUDIJE: *Praćenje efikasnosti i bezbednosti injekcija Autologog Kondicioniranog Seruma (ACS) -Orthokine® u odnosu na injekcije betametazona (Diprofos) u odobrenim dozama i registrovanoj indikaciji - lečenju hroničnog bola u ramenu zbog tendinitisa supraspinatusa: Prospektivna, randomizirana, dvostruko-slepa kontrolisana studija*

SPONSOR: Nesponzorisana studija primene lekova, odnosno medicinskog postupka u odobrenim indikacijama i doznom režimu, pokrenuta na inicijativu istraživača.

ISTRAŽIVAČ: Prof. Dr Nemanja Damjanov

Molim vas da na sastanku Etičkog Odbora razmorite dokumentaciju i date mišljenje o sprovođenju studije:

VAS skala bola (procena pacijenta)

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

0100

KOLIKO tableta Paracetamola ste uzimali dnevno u prethodnih 4 nedelje (prosečno dnevno po nedelji):

--	--	--	--

EHO NALAZ:

Constant Shoulder Score

(www.orthopaedicscores.com)

During the past 4 weeks...

1. Pain

☐ Severe 0

☐ Moderate 5

☐ Mild 10

☐ None 15

2. Activity Level (check all that apply)

<input type="checkbox"/>	yes
<input type="checkbox"/>	no

Unaffected Sleep yes 2 No 0

<input type="checkbox"/>	yes
<input type="checkbox"/>	no

Full Recreation/Sport yes 4 No 0

<input type="checkbox"/>	yes
<input type="checkbox"/>	no

Full Work yes 4 No 0

3. Arm Positioning

☐ Up to Waist 2

☐ Up to Xiphoid 4

☐ Up to Neck 6

☐ Up to Top of Head 8

☐ Above Head 10

4. Strength of Abduction [Pounds]

☐ 0 0

☐ 1-3 2

☐ 4-6 5

☐ 7-9 8

☐ 10-12 11

☐ 13-15 14

☐ 15-18 17

☐ 19-21 20

☐ 22-24 23

☐ >24 25

RANGE OF MOTION

5. Forward Flexion

☐ 31-60 degrees 2

☐ 61-90 degrees 4

☐ 91-120 degrees 6

☐ 121-150 degrees 8

☐ 151-180 degrees 10

6. Lateral Elevation












☐ 31-60 degrees 2

☐ 61-90 degrees 4

☐ 91-120 degrees 6

☐ 121-150 degrees 8

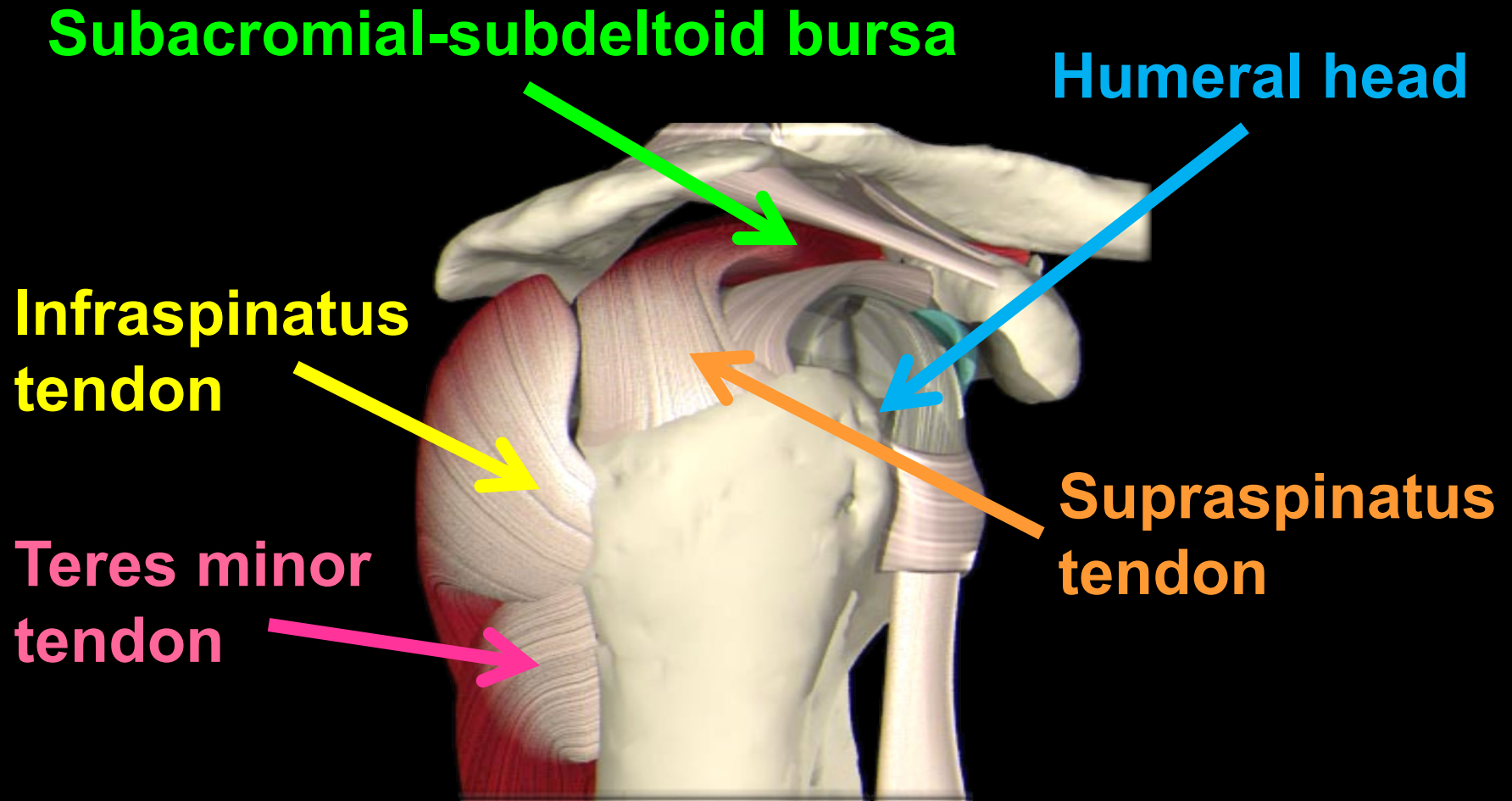
☐ 151-180 degrees 10

7. External Rotation	8. Internal Rotation
 Hand behind Head, Elbow forward 2	 Lateral Thigh 0
 Hand behind Head, Elbow back 4	 Buttock 2
 Hand to top of Head, Elbow forward 6	 Lumbosacral Junction 4
 Hand to top of Head, Elbow back - 8	 Waist (L3) 6
 Full Elevation 10	 T12 Vertebra 8
	 Interscapular (T7) 10

**Grading the Constant Shoulder Score
(Difference between normal and Abnormal Side)**

Poor	>30
Fair	21-30
Good	11-20
Excellent	<11

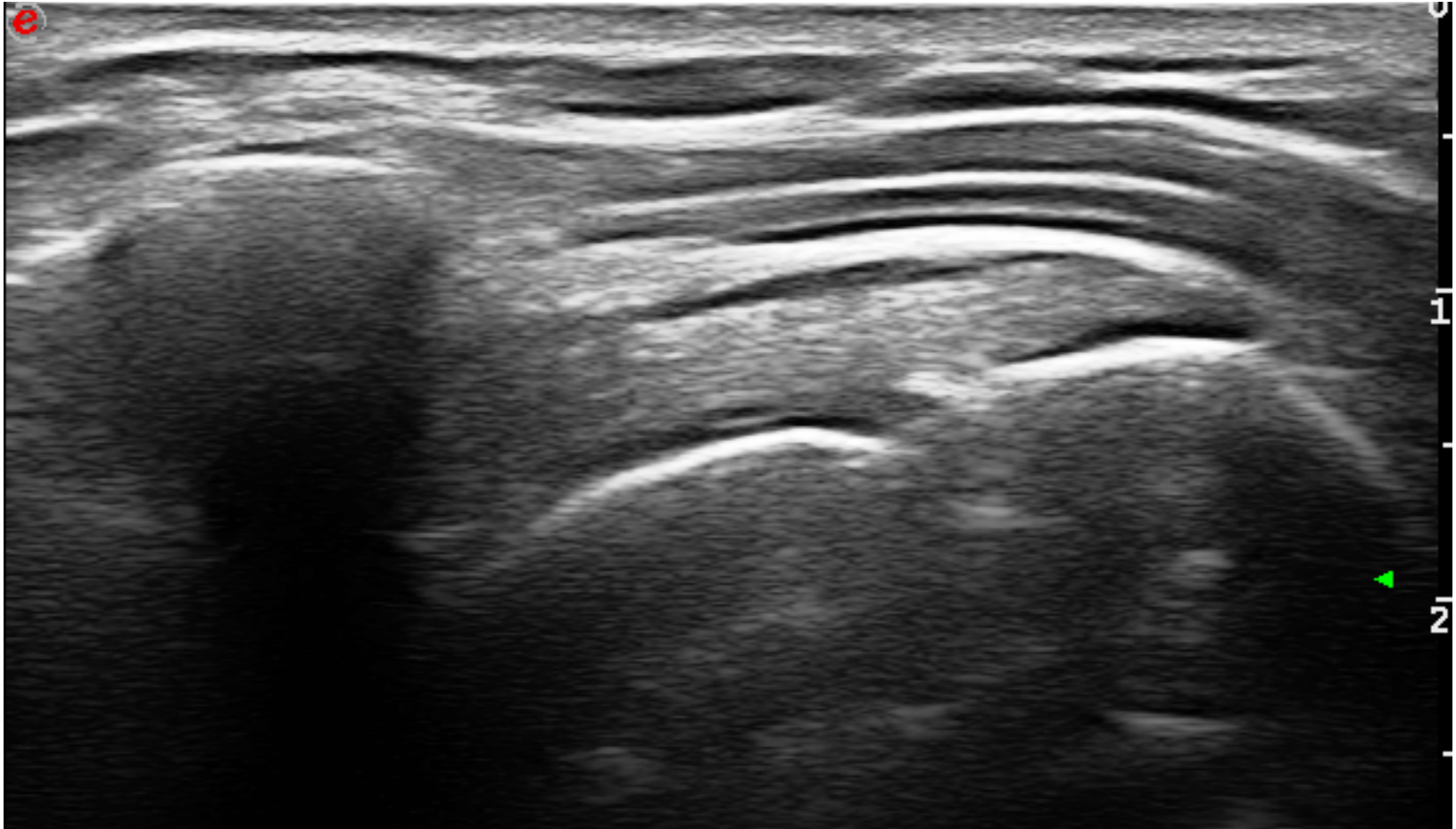
Lateral shoulder



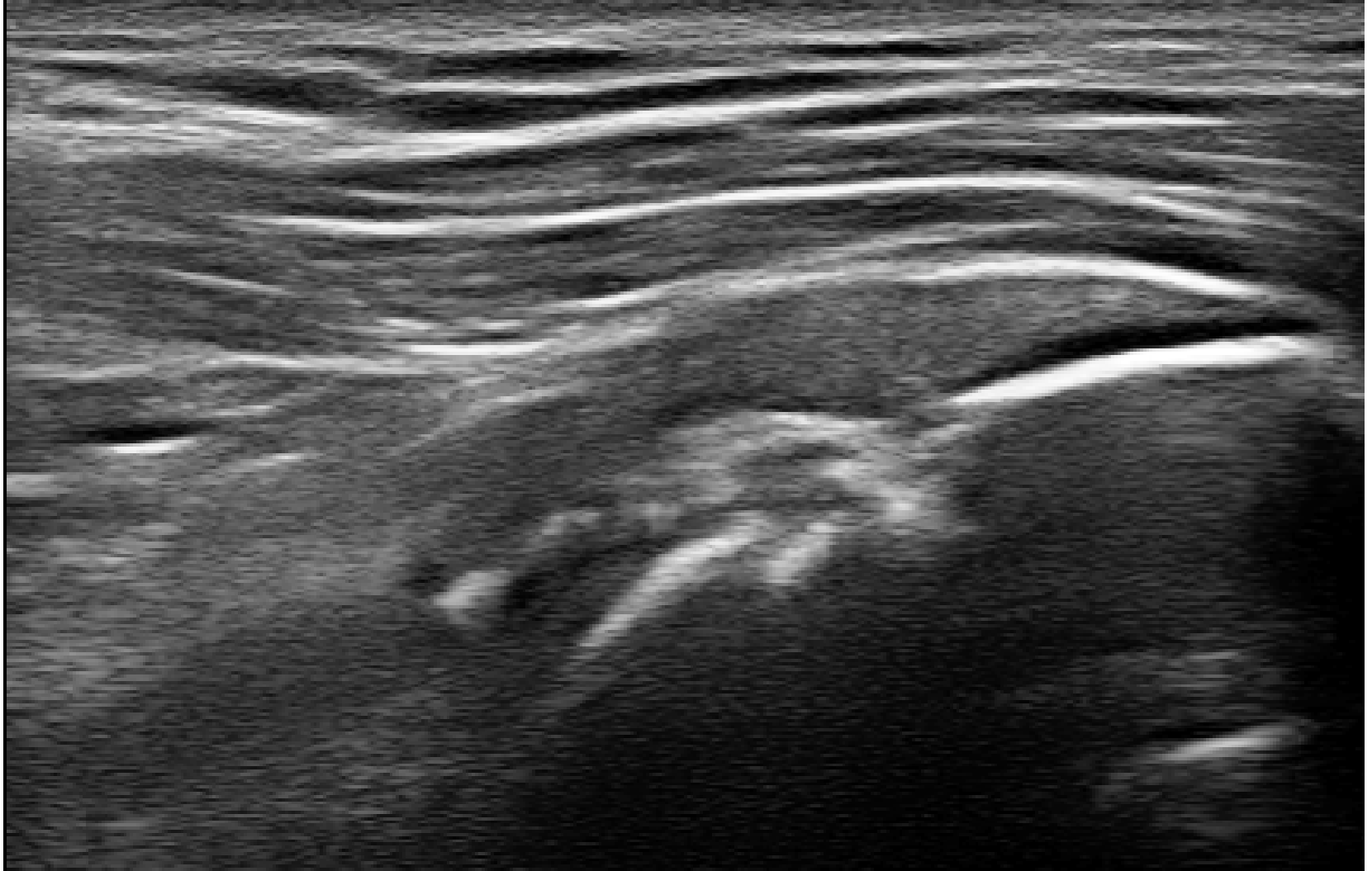
Antiseptic swabbing of the injection site



US image of Supraspinatus Tendon



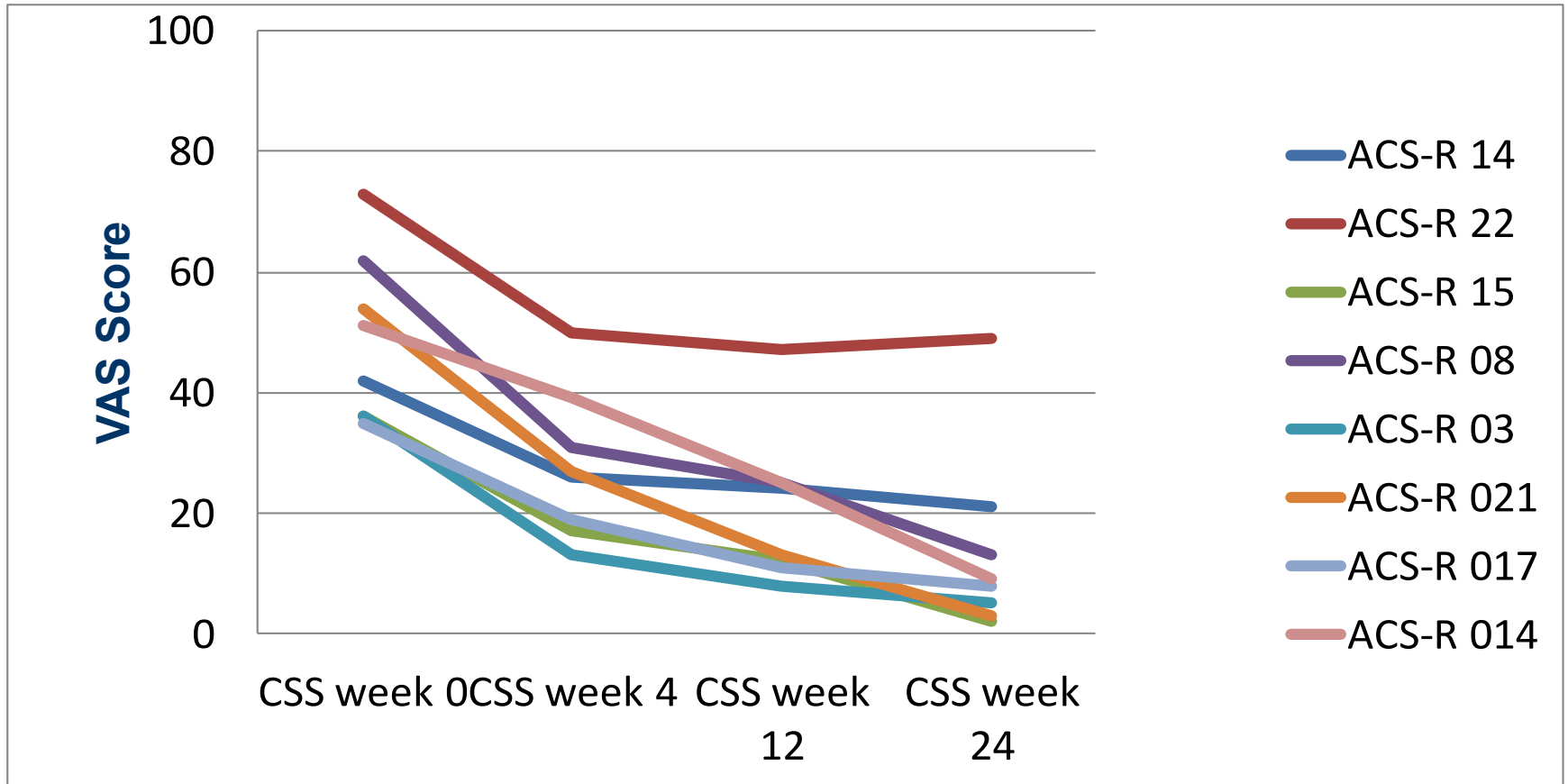
US image of Supraspinatus Tendon



Results: Constant Shoulder Score Orthokine

Patient	CSS Score Week 0	CSS Score Week 4	CSS Score Week 12	CSS Score Week 24
ACS-R 14	42	26	24	21
ACS-R 22	73	50	47	49
ACS-R 15	36	17	12	8
ACS-R 08	62	31	25	13
ACS-R 03	36	13	8	5
ACS-R 21	54	27	13	3
ACS-R 17	35	19	11	8
ACS-R 14	51	39	25	9

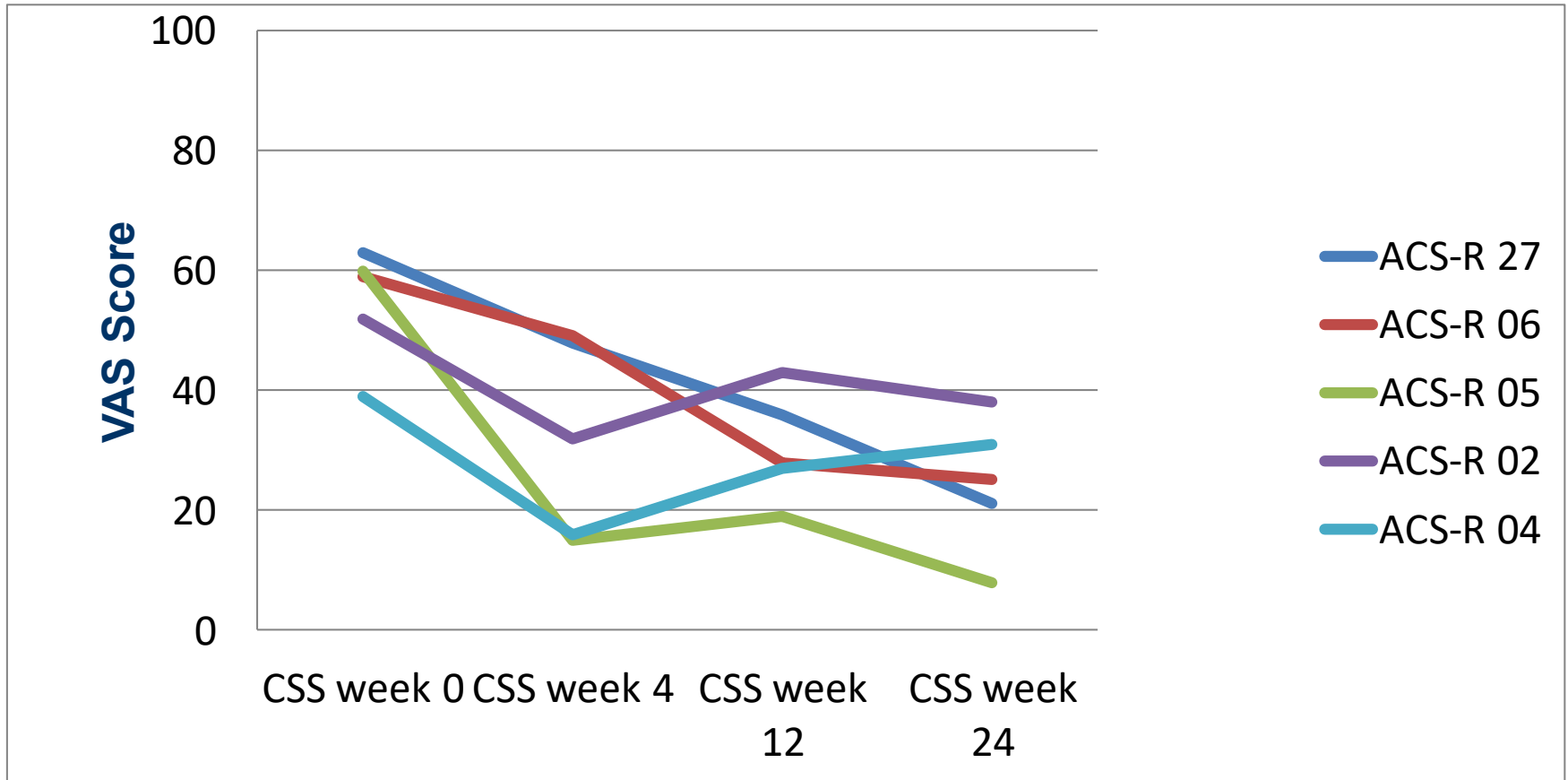
Results: CSS Score Orthokine



Results: Constant Shoulder Score glucocorticoids

Patient	CSS Score Week 0	CSS Score Week 4	CSS Score Week 12	CSS Score Week 24
ACS-R 27	63	48	36	21
ACS-R 06	59	49	28	25
ACS-R 05	60	15	19	8
ACS-R 02	52	32	43	38
ACS-R 04	39	16	27	31

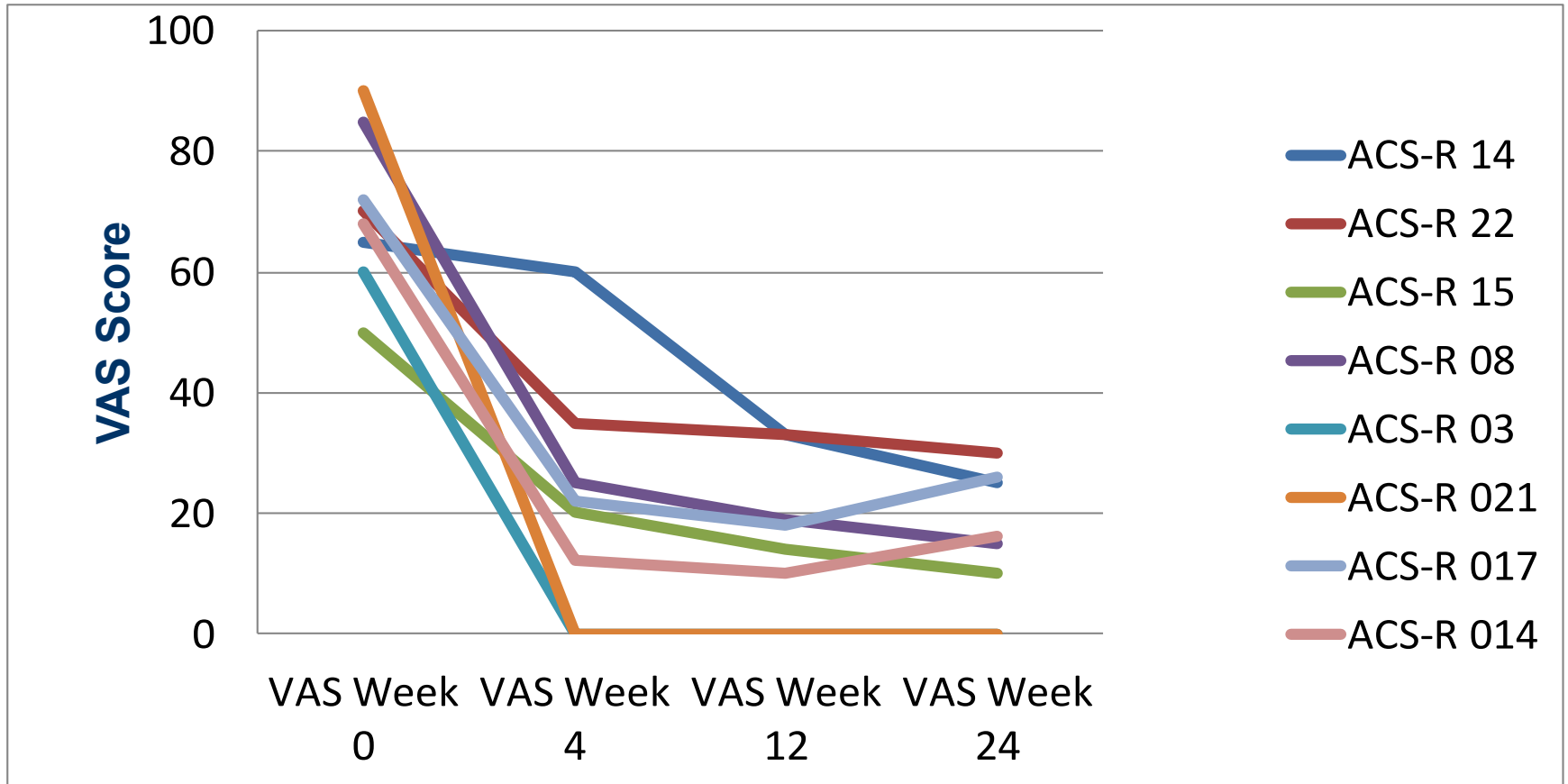
Results: CSS Score glucocorticoids



Results: VAS Score Orthokine

Patient	VASScore Week 0	VAS Score Week 4	VAS Score Week 12	VAS Score Week 24
ACS-R 14	65	60	33	25
ACS-R 22	70	35	33	30
ACS-R 15	50	20	14	10
ACS-R 08	85	25	19	15
ACS-R 03	60	0	0	0
ACS-R 21	90	0	0	0
ACS-R 17	72	22	18	26
ACS-R 14	68	12	10	16

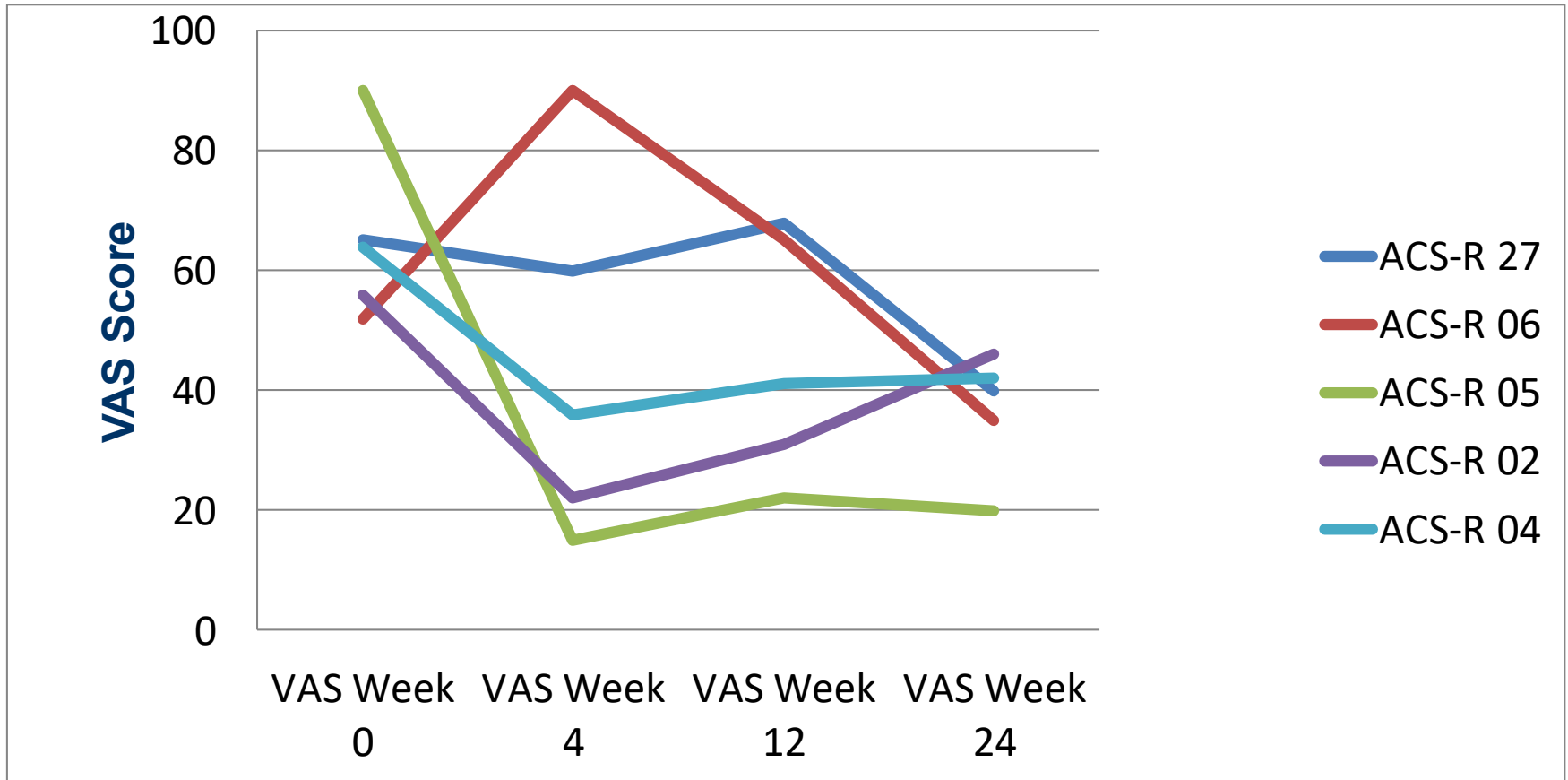
Results: VAS Score Orthokine



Results: VAS Score glucocorticoids

Patient	VASScore Week 0	VAS Score Week 4	VAS Score Week 12	VAS Score Week 24
ACS-R 27	65	60	68	40
ACS-R 06	52	90	65	35
ACS-R 05	90	15	22	20
ACS-R 02	56	22	31	46
ACS-R 04	64	36	41	42

Results: VAS Score glucocorticoids



Results: Safety

Adverse event	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 12	Week 24
Headache*	No	Yes 2	Yes 2	No	No	No	No	No
Artheriar hyprtens.*	No	Yes 1	Yes 1	Yes 1	No	No	No	No
Facial erythema*	No	No	Yes 1	No	No	No	No	No
Facies lunata*	No	No	Yes 1	Yes 1	Yes 1	Yes 1	No	No

***All adverse events were reported i patients treated with bethamethasone.**

Conclusions

- 1. Improvement in Constant Shoulder Score and VAS score was observed both in patients treated with Orthokine, and in patients treated with Bethamethasone.**
- 2. Four transient adverse events were reported in three patients in Bethamethasone group, while no adverse events were observed in Orthokin group during the 6-month follow up period.**

US image of Supraspinatus Tendon

