

ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ: ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΟΜΑΣΤΕ ΣΗΜΕΡΑ?

Δημήτρης Καρόκης
Ρευματολόγος, Πάτρα

5^ο Επιστημονικό συμπόσιο ΕΠΕΜΥ,
Ρόδος 25-28/4/2013



 ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ (ΕΠΕΜΥ)



5^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ
Με διεθνή συμμετοχή

«Η αντιμετώπιση των μυοσκελετικών παθήσεων
με βάση τις πραγματικές ανάγκες και τις
οικονομικές δυνατότητες»

Συνεδριακό Κέντρο «RODOS PALACE»

Σύγκρουση συμφερόντων Conflict of interest

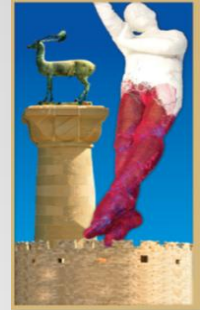
Κανένα για αυτήν την παρουσίαση



Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:

Abbvie (Abbott), UCB, Angelini

Οστεοαρθρίτιδα: Παθοφυσιολογία



Μηχανικές φορτίσεις

Διαταραχές της θρέψης

Βλάβη του χονδροκυττάρου

Αυξημένη παραγωγή

Φλεγμονωδών κυτταροκινών

IL-1, TNF α

Καταβολικών ενζύμων

MMPs

Ελευθέρων ριζών

NO

Ανεπαρκής παραγωγή

Αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών

IL-4, IL-10, IL13

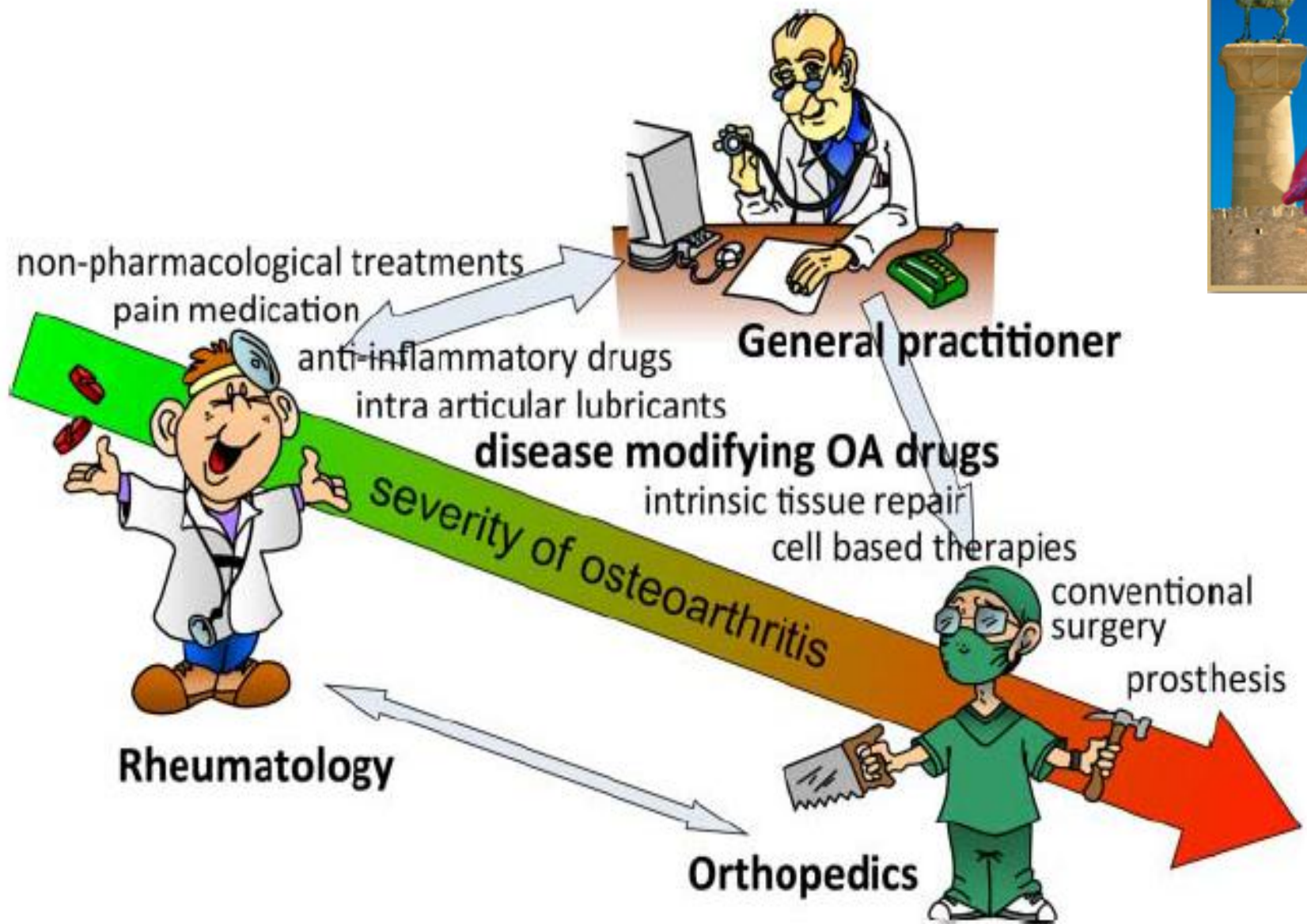
Αναστολέων καταβολικών ενζύμων

TIMPs

Αυξητικών παραγόντων

TGF- β - IGF

Καταστροφή του χόνδρου



ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ (ΟΑ)

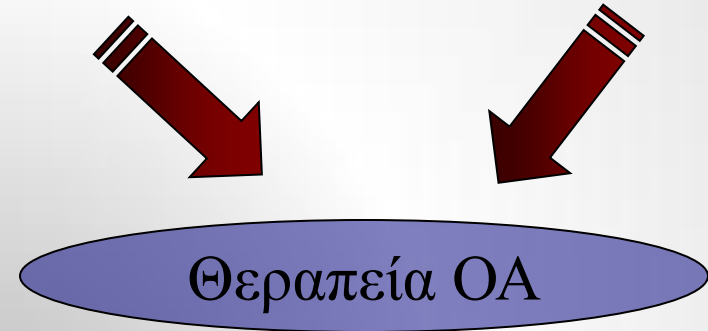
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ



- Πολυδιάστατη
 - Κύριοι στόχοι
 - ✓ Ανακούφιση από το άλγος
 - ✓ Καταστολή της υμενίτιδας
 - ✓ Προστασία και επαναδιάρθρωση του αρθρικού χόνδρου
- Μονομερής αντιμετώπιση συχνά αποτυγχάνει

Φαρμακευτική

Φυσικοθεραπεία



Ορθωτικά μέσα
και βοηθήματα

Χειρουργική

Οστεοαρθρίτιδα: Φαρμακολογική αντιμετώπιση



- ☐ **Acetaminophen** έως 4 g / ημέρα
- ☐ **Μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs)**
με γαστροπροστασία, στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση, για το μικρότερο χρονικό διάστημα
- ☐ **ΜΣΑΦ και καψαϊκίνη** τοπικά
- ☐ **Ενδοαρθρικές ενέσεις με κορτικοστεροειδή**, αν συνυπάρχουν και άλλα σημεία φλεγμονής
- ☐ **Ενδοαρθρικές ενέσεις υαλουρονικού οξέος ΙΑ**
Χαρακτηρίζονται από καθυστερημένη έναρξη, αλλά παρατεταμένη διάρκεια
- ☐ **Θειϊκή γλυκοζαμίνη και / ή θειϊκή χονδροϊτίνη**
- ☐ **Διασερεΐνη** που μπορεί να έχει δομικά τροποποιητικά αποτελέσματα
- ☐ Χρήση ήπιων οπιοειδών και ναρκωτικών αναλγητικών

ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ



- **Φάρμακα ταχείας συμπτωματικής δράσης**
 - Απλά αναλγητικά
 - Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ)
 - Ήπια οπιοειδή
- **Αντι-οστεοαρθρικά φάρμακα βραδείας δράσης (Symptomatic Slow Acting Drugs in OA - **SYSADOA**)**
 - Διασερεΐνη
 - Θεϊκή χονδροϊτίνη
 - Θεϊκή γλυκοζαμίνη
- **Ενδοαρθρικά χορηγούμενα**
 - Κορτικοστεροειδή (συμπτωματική θεραπεία ταχείας δράσης)
 - Υαλουρονικό οξύ (SYSADOA)

Research article

Open Access

Evaluation of symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis using the **GRADE** system

Olivier Bruyère^{*1}, Nansa Burlet², Pierre D Delmas³, René Rizzoli⁴, Cyrus Cooper⁵ and Jean-Yves Reginster¹



Product	Grade of recommendation	Quality evidence	Balance benefit to harm
<i>Avocado/soybean unsaponifiables</i>	Strong	Moderate	Avocado/soybean unsaponifiables advantageous
<i>Chondroitin sulfate</i>	Strong	Moderate	Chondroitin sulfate advantageous
<i>Diacerein</i>	Strong	Moderate	Diacerein advantageous
<i>Glucosamine sulfate</i>	Strong	Moderate	Glucosamine sulfate advantageous
<i>Hyaluronic acid</i>	Strong	Moderate	Hyaluronic acid advantageous
<i>Oral calcitonin</i>	Weak	Low	Calcitonin not advantageous
<i>Risedronate</i>	Strong	High	Risedronate not advantageous
<i>Strontium ranelate</i>	Weak	Very low	Strontium ranelate advantageous

ΔΙΑΣΕΡΕΪΝΗ - ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ



- Χρόνος ημίσειας ζωής 4,5 ώρες
- Σύνδεση με πρωτεΐνες ορού = 99%
- Επίπεδα στο πλάσμα : 15' – 30'
- Αποβάλλεται από ούρα (50%)
- Δόση : 2 caps 50mg/ημέρα
- Δόση σε έκπτωση νεφρικής λειτουργίας
1 caps/ημέρα (cl. cr = 10-30 ml/min)

Παθογένεια ΟΑ⁶

Ο κεντρικός ρόλος της ιντερλευκίνης-1 στην παθογένεια της Οστεοαρθρίτιδας

**Κυτταροκίνη
Ιντερλευκίνη 1 (IL-1)**

Ενεργοποίηση
χονδροκυττάρων

Ενεργοποίηση
οστεοκλαστών

Αύξηση των
μεταλλοπρωτεϊνών

Μείωση παραγωγής
πρωτεογλυκανών

Αύξηση της οστικής
απορρόφησης
του υποχόνδρινου οστού

Εκφύλιση του χόνδρου

Οστικές διαβρώσεις

Μικροσκοπικές ανατομικές
αλλοιώσεις στο χόνδρο
και το οστό

Απελευθέρωση
συντριμμάτων

Φλεγμονή

Φαύλος κύκλος ενίσχυσης της φλεγμονής

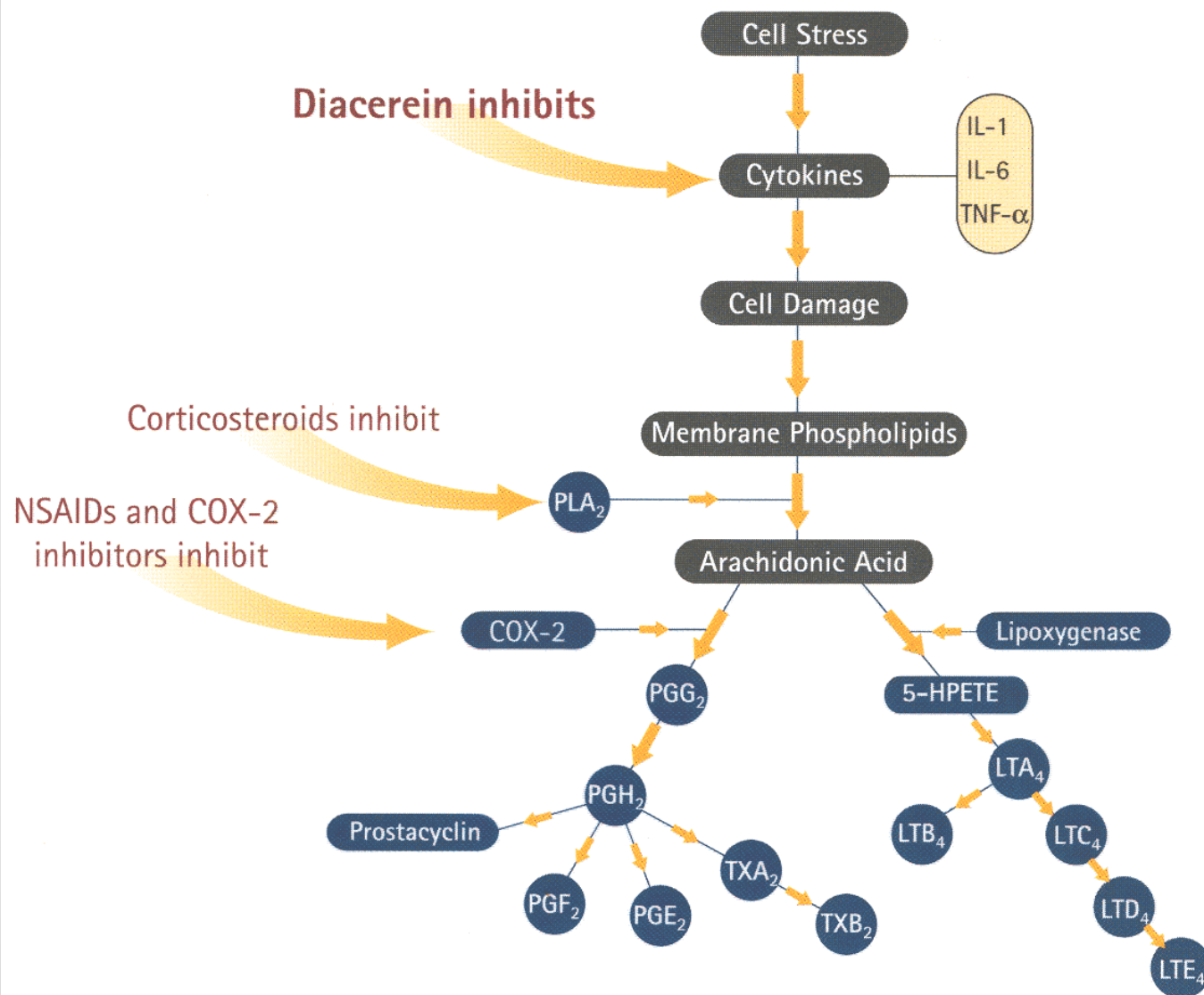


ΔΙΑΣΕΡΕΪΝΗ (ΔΙΑΚΕΤΥΛΡΕΪΝΗ)

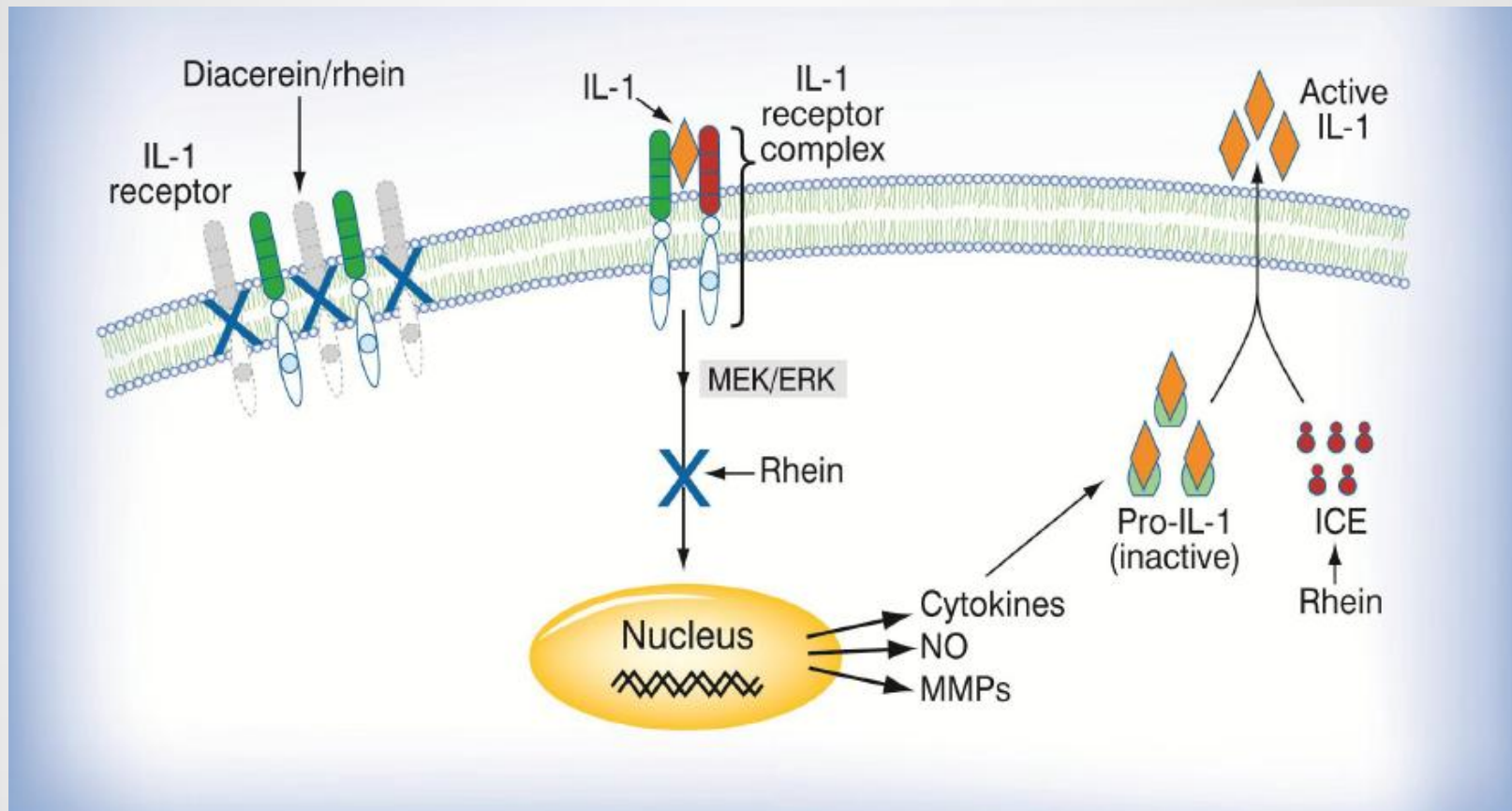


- Αναστέλλει την παραγωγή της IL-1 ^{1, 2, 3, 4}
 - ✓ Μειώνει τη φαγοκυττάρωση των μακροφάγων και των ουδετερόφιλων πολυμορφοπυρήνων
- Αναστέλλει την παραγωγή καταβολικών ενζύμων του αρθρικού χόνδρου ^{3, 4}
- Δεν επηρεάζει την παραγωγή προσταγλανδινών (παντελής απουσία τοξικότητας) ^{3, 4}
- Προάγει τη σύνθεση του κολλαγόνου και των πρωτεογλυκανών (αύξηση παραγωγής μέχρι 115%) ⁵

1. Martel-Pelletier et al 1998
2. Lequesne M 1994
3. Moore et al 1998
4. Boittin M, et al 1993
5. Mazieres B, et al 1993



ΤΡΟΠΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΑΣΕΡΕΪΝΗΣ



MEK = mitogen-activated protein kinase
ERK = extracellular-signal-regulated kinase

ΔΙΑΣΕΡΕΪΝΗ (ΔΙΑΚΕΤΥΛΡΕΪΝΗ)



Κλινική αποτελεσματικότητα

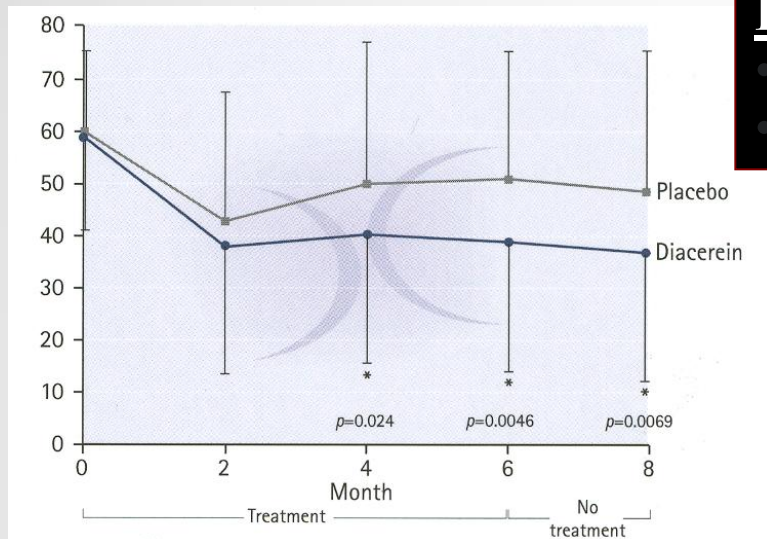
ΟΑ γόνατος και ισχίου

- Σφαιρική εκτίμηση ασθενή: 60 % καλή ή άριστη
- Μείωση της ανάγκης για ΜΣΑΦ
- Μακροοικονομικά μεγέθη: 43 % μικρότερο κόστος θεραπείας

Fagnani F et al, 1998

ΔΙΑΣΕΡΕΪΝΗ (ΔΙΑΚΕΤΥΛΡΕΪΝΗ)

ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ PLACEBO



Πόνος κατά τις καθημερινές δραστηριότητες

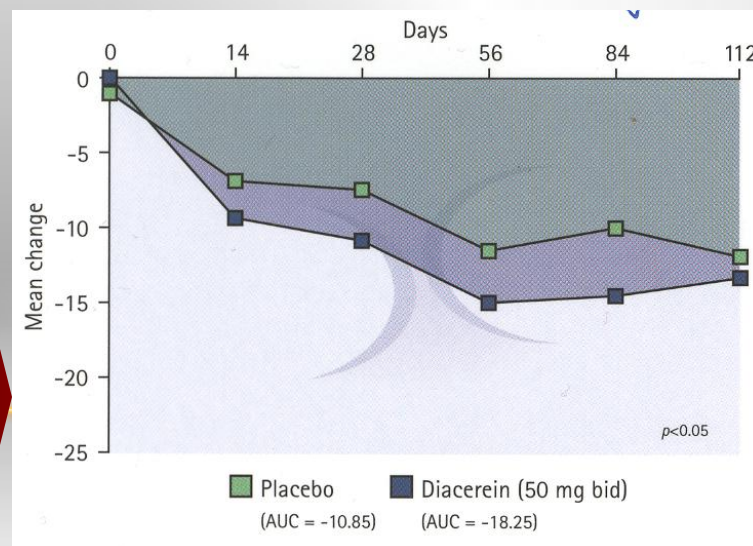
- 183 ασθενείς με ΟΑ γόνατος ή ισχίου
- Διάρκεια μελέτης: 8 μήνες

Lequesne et al, 1998

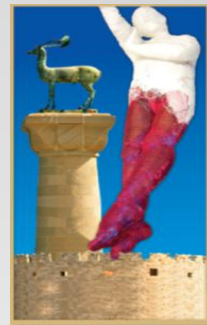
Πόνος κατά την κίνηση

- 484 ασθενείς με ΟΑ γόνατος
- Διάρκεια μελέτης: 16 εβδομάδες

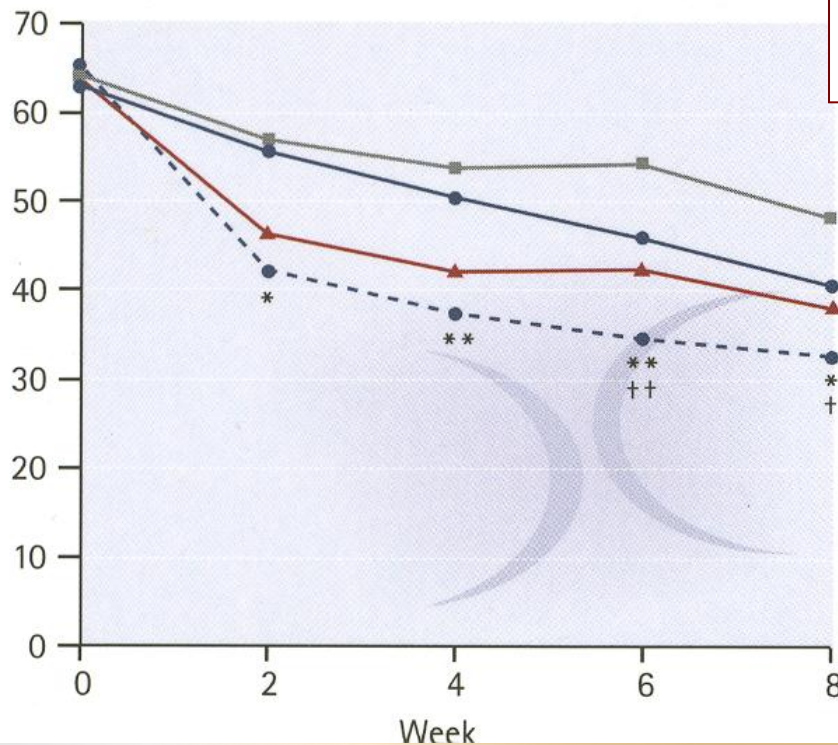
Pelletier et al, 2000



ΔΙΑΣΕΡΕΪΝΗ (ΔΙΑΚΕΤΥΛΡΕΪΝΗ) ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ ΜΣΑΦ



Pain (visual analogue scale, mm)



- Διπλή – τυφλή μελέτη
ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο
- 288 ασθενείς

Placebo
Diacerein
Tenoxicam
Diacerein + Tenoxicam

Nguyen M et al, 1994

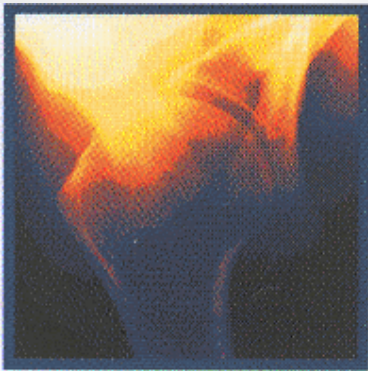
ΔΙΑΣΕΡΕΪΝΗ (ΔΙΑΚΕΤΥΛΡΕΪΝΗ)



Μελέτη ECHODIAH

Τριετής ελεγχόμενη με placebo μελέτη της ακτινολογικής εξέλιξης της ΟΑ του ισχίου (507 ασθενείς {D:255 / P:252})

- Καθυστέρηση της ακτινολογικής εξέλιξης της ΟΑ του ισχίου



Dougados M, et al: Arthr & Rheum, 2001

Μετα – αναλύσεις



Η ΕΥΕΡΓΕΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΣΕΡΕΪΝΗΣ ΔΙΑΠΙΣΤΩΝΕΤΑΙ ΣΕ ΠΛΗΘΩΡΑ ΕΠΙ ΜΕΡΟΥΣ ΑΝΑΛΥΣΕΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

- Η ΔΙΑΣΕΡΕΪΝΗ ΕΙΝΑΙ ΑΝΩΤΕΡΗ ΤΟΥ ΕΙΚΟΝΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ
- Η ΔΙΑΣΕΡΕΪΝΗ ΚΑΙ ΤΑ ΜΣΑΦ ΕΧΟΥΝ ΙΣΟΤΙΜΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ
- Η ΔΙΑΣΕΡΕΪΝΗ ΑΛΛΑ ΟΧΙ ΤΑ ΜΣΑΦ ΕΧΟΥΝ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΟ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ

RINTELEN B, ET AL. A META-ANALYSIS OF CONTROLLED CLINICAL STUDIES WITH DIACEREIN IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS. ARCH INTERN MED, 2006;166:1899

- 19 ΜΕΛΕΤΕΣ (1985 – 2004)
- ΕΠΤΑ ΥΨΗΛΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΜΕΛΕΤΕΣ – >2000 ΑΣΘΕΝΕΙΣ

FIDELIX TSA, ET AL. COHRAINE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS, 2006

Διασερεΐνη - Πλεονεκτήματα δράσης



- Δεν ερεθίζει το γαστρικό βλεννογόνο, καθώς δεν επεμβαίνει στη σύνθεση των προσταγλανδινών όπως τα ΜΣΑΦ
- Δεν παρουσιάζει αλληλεπίδραση με τα αντιφλεγμονώδη και τα αντιπηκτικά
- Δεν προκαλεί διαταραχές στο νευρικό και καρδιαγγειακό σύστημα
- Προσφέρεται για μακροχρόνια θεραπεία, ακόμη και σε πολύ ηλικιωμένα άτομα



Διασερεΐνη - Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

Απουσία αλληλεπίδρασης με

- ✓ ΜΣΑΦ
 - ✓ Αντιυπερτασικά
 - ✓ Αντιδιαβητικά
 - ✓ Αντιαρρυθμικά
 - ✓ Αγχολυτικά – Αντικαταθλιπτικά
 - ✓ Αντιπηκτικά
 - ✓ Νιτρώδη
-

ΔΙΑΣΕΡΕΪΝΗ: ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ



- Διάρροια (3%)
(Μείωση δοσολογίας σε 1caps/ημέρα για 15 ημέρες)
 - Δυσπεψία
(Λήψη κατά τα γεύματα)
 - Χρώση (βαθύ κίτρινο) των ούρων (25%).
-

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕ ΔΙΑΣΕΡΕΪΝΗ



- Μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα μετά από 15 – 30 ημέρες
- Έντονο παρατεταμένο αποτέλεσμα μετά τη διακοπή της αγωγής επί 2 – 3 μήνες
- Προσφέρεται για **κυκλική** και **μακροχρόνια** χορήγηση

ΔΙΑΣΕΡΕΪΝΗ: ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ

ΔΙΑΣΕΡΕΪΝΗ

- **The Cochrane Collaboration,**
The Cochrane Library, 2009, Issue (1)
Diacerein for osteoarthritis,
Fidelix TS, et al.

Η Διασερεΐνη παρουσιάζει όφελος στην βελτίωση του πόνου (επίπεδο τεκμηρίωσης 1)

- **Osteoarthritis and Cartilage, 2010 March 18; (3) 289-96**
Bartels EM et al.

Η Διασερεΐνη αποτελεί μία αποδεκτή θεραπευτική επιλογή

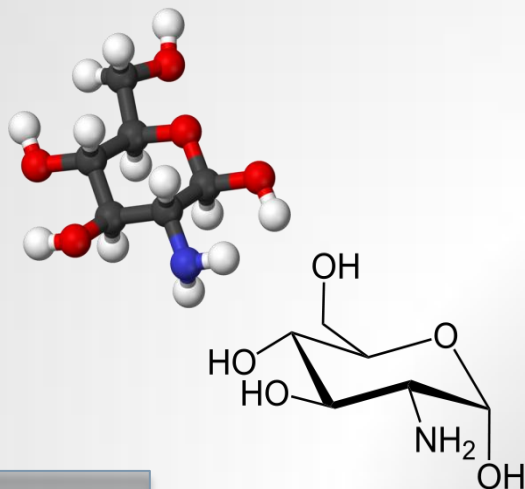
- **Osteoarthritis and Cartilage, 2010 Apr; 18(4): 476-99**
W. Zhang et al.,
OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis Part III

Τα διαθέσιμα στοιχεία για τα οφέλη της διασερεΐνης, των ΜΣΑΦ και των εγχύσεων κορτικοστεροειδών δεν έχουν μεταβληθεί από την προηγούμενη έκδοση



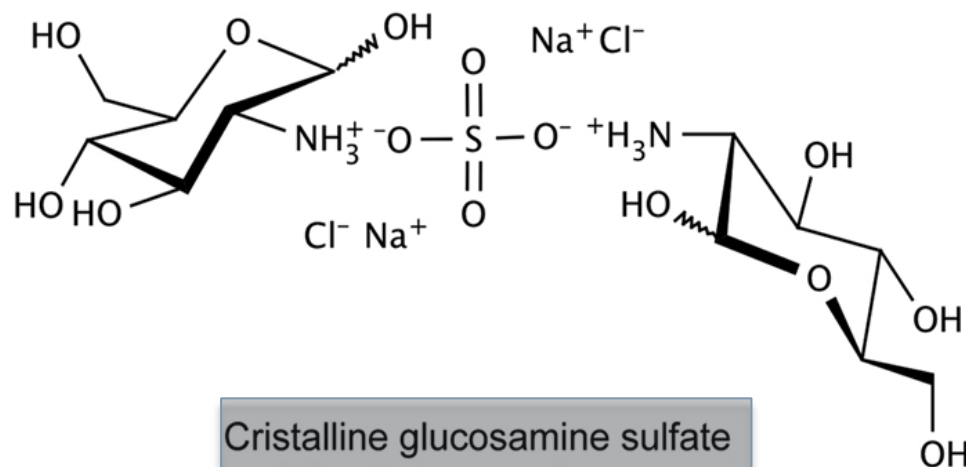
Θειική γλυκοζαμίνη

Το μόριο της κρυσταλλικής θειικής γλυκοζαμίνης



Glucosamine

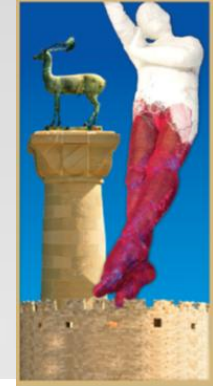
Αναγκαίο αμινοσάκχαρο για τη βιοσύνθεση των κύριων μακρομορίων που αποτελούν συστατικά της μεσοκυττάριας θεμέλιας ουσίας όπως είναι οι **γλυκοζαμινογλυκάνες** και το **υαλουρονικό οξύ**



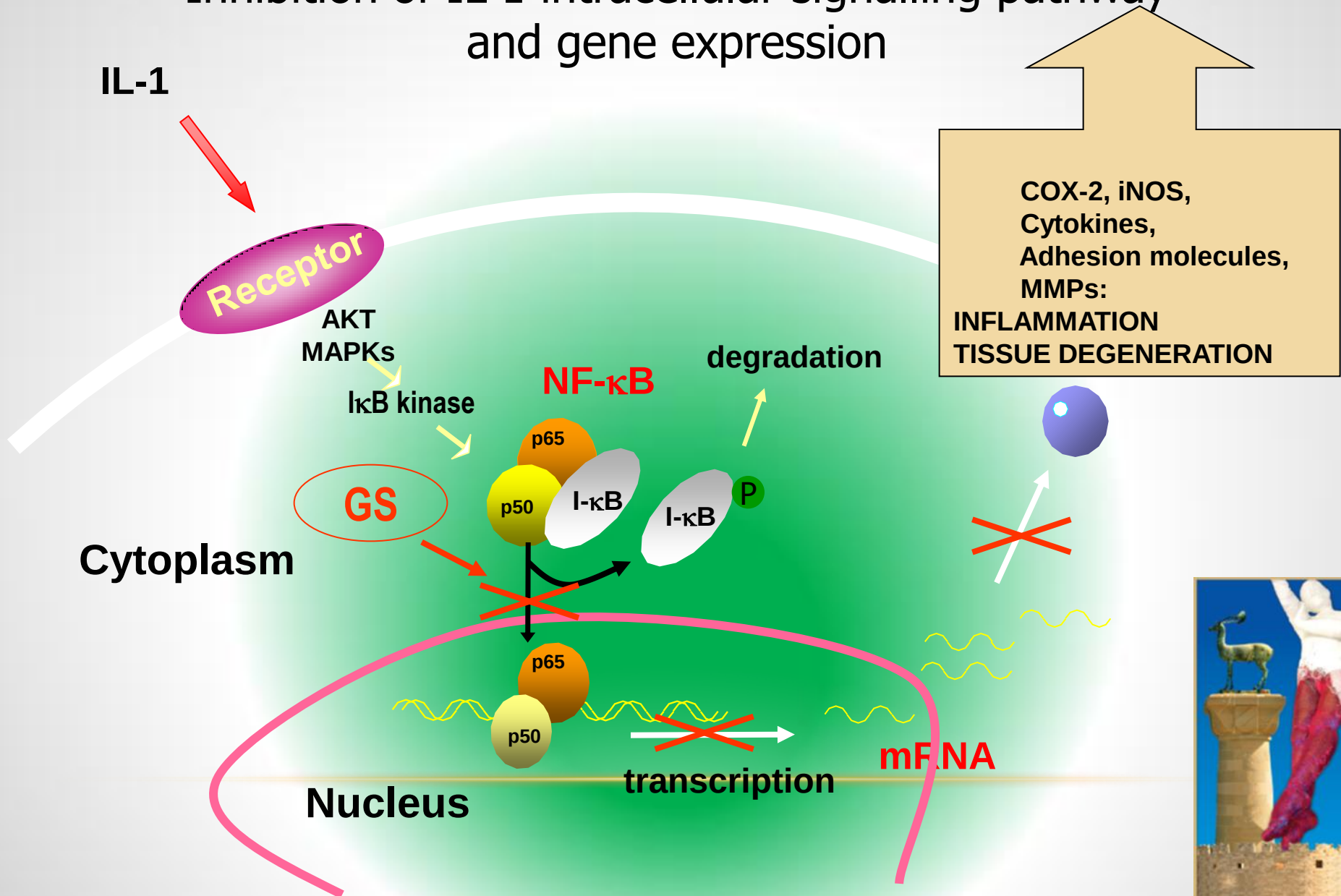
Cristalline glucosamine sulfate

Crystalline glucosamine sulphate - 1,884 g /SACHET

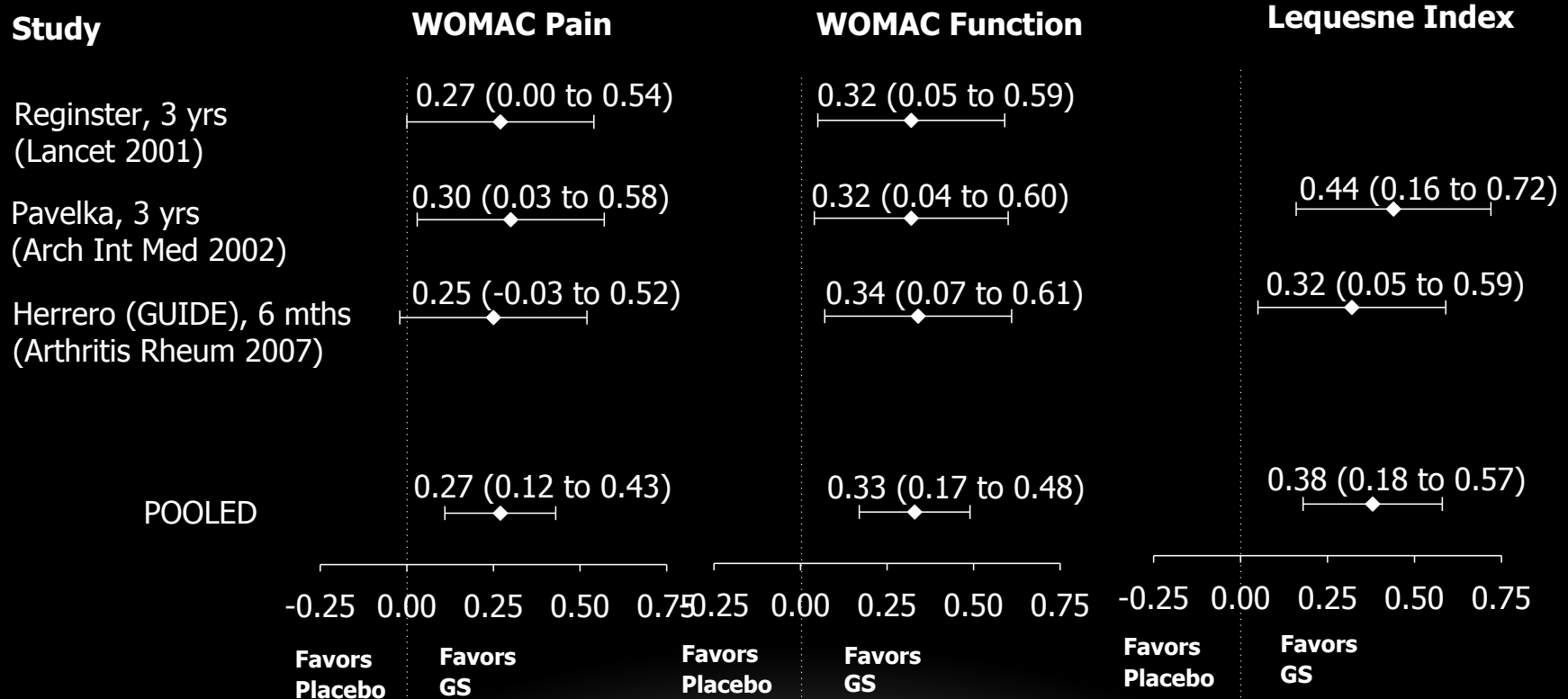
ισοδυναμεί με Glucosamine sulphate 1,5 g /SACHET



The true mechanism of Glucosamine in OA: Inhibition of IL-1 intracellular signalling pathway and gene expression



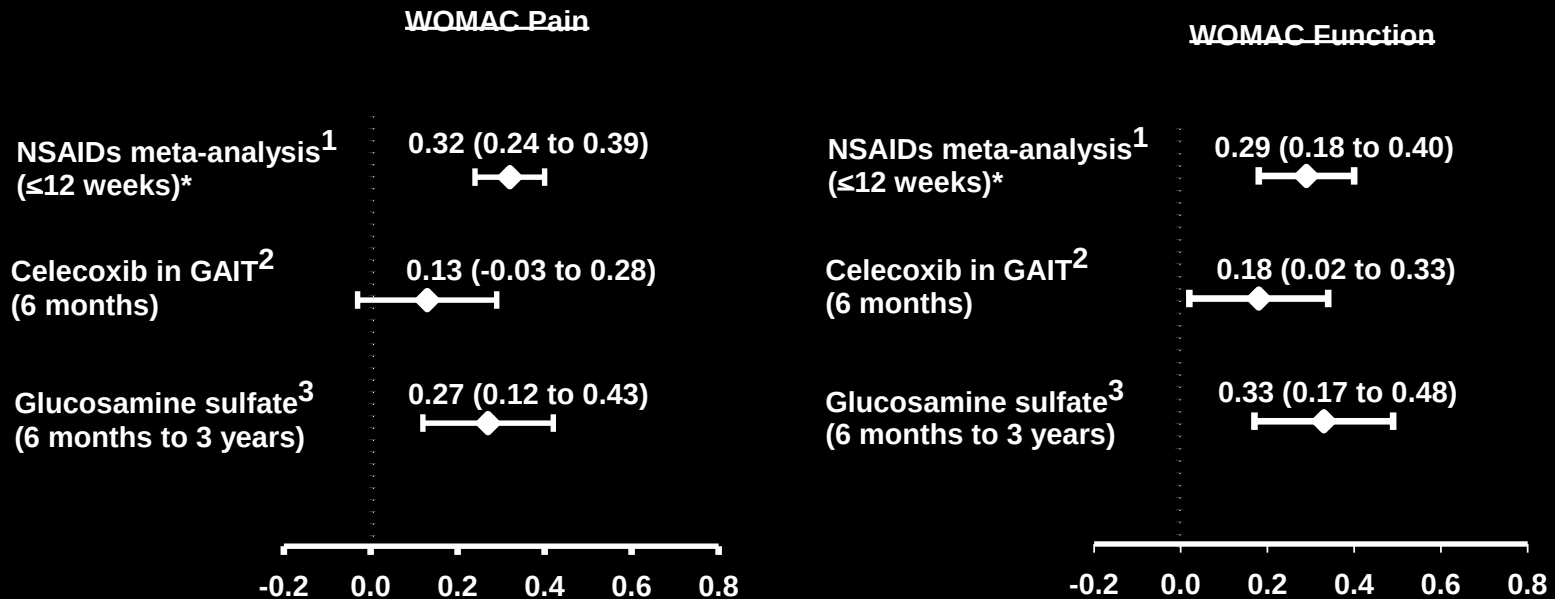
EFFECT SIZE ON KNEE OA SYMPTOMS IN PRESCRIPTION GLUCOSAMINE SULFATE 1500 MG ONCE-A-DAY PIVOTAL TRIALS



Test for heterogeneity, $I^2=0.00$

The ES of NSAIDs in ≤ 12 -week trials is 0.32 on pain and 0.29 on function – BMJ 2004

EFFECT SIZE OF NSAIDS AND OF GLUCOSAMINE SULFATE IN KNEE OA PAIN AND FUNCTION



¹From Bjordal et al; BMJ 2004; 329:1317

²From Clegg et al, NEJM 2006; 354:795

³Meta-analysis of glucosamine sulfate pivotal trials
(Reginster 2001, Pavelka 2002, Herrero-Beaumont 2007)



GLUCOSAMINE SULFATE PREVENTED JOINT SPACE NARROWING (JSN) IN TWO RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND, 3-YEAR TRIALS IN KNEE OA

Reginster et al, Lancet 2001;357:251-6

	Placebo (N=106)	Glucosamine Sulfate (N=106)	Difference	p
JSW at enrolment, mm (mean±SD)	3.95±1.24	3.82±1.32	-	-
3-year JSN, mm (mean and 95% CI)	-0.40 (-0.56 to - 0.24)	-0.07 (-0.22 to 0.07)	0.33 (0.12 to 0.54)	0.003

Pavelka et al, Arch Intern Med 2002;162:2113-23

	Placebo (N=101)	Glucosamine Sulfate (N=101)	Difference	p
JSW at enrolment, mm (mean±SD)	3.63±1.57	3.89±1.48	-	-
3-year JSN, mm (mean and 95% CI)	-0.19 (-0.29 to - 0.09)	0.04 (-0.06 to 0.14)	0.23 (0.09 to 0.37)	0.001

CHANGE OF GLUCOSAMINE SALT (SO₄ TO HCL) AND/OR DOSAGE (UID TO TID) AND/OR FORMULATION (LIQUID TO SOLID) DECREASE GLUCOSAMINE BIOAVAILABILITY BY 75% AND PEAK PLASMA CONCENTRATIONS BY 50%, TO INEFFECTIVE LEVELS.

ADDITION OF CHONDROITIN FURTHER DECREASES CONCENTRATIONS.

Randomized, open, 3-way cross-over in 12 healthy volunteers

	G-Sulfate 1500 mg UID (once-a-day, liquid form)	G-HCl 500 mg TID (solid form)	G-HCl 500 mg TID + Chondroitin 400 mg TID (solid form)
C_{ss max} ng/ml μM	1624±327* 9.1±1.8*	798±92 4.5±0.5	589±53 3.3±0.3
AUC_{ss} μM.h	76.5±23*	21.4±7.6	13.7±5.4

*P<0.05 vs. G-HCl and vs. G-HCl + chondroitin

Persiani et al. Osteoarthritis Cart 2007;15(Suppl C):C223

Θειική γλυκοζαμίνη

New England Journal of Medicine 2006, μελέτη με 1583 ασθενείς που έπασχαν από ΟΑ γόνατος και έλαβαν γλυκοζαμίνη, χονδροϊτίνη, σελεκοξίμπη ή placebo για 6 μήνες: η γλυκοζαμίνη και η χονδροϊτίνη, μόνες τους ή σε συνδυασμό δεν μειώνουν αποτελεσματικά τον πόνο σε ασθενείς που πάσχουν από ΟΑ του γόνατος. Παρόλο που μια μικρή ομάδα ασθενών είναι δυνατόν να βοηθηθούν από τα φάρμακα αυτά.

British Medical Journal 2010, μεταανάλυση 10 τυχαιοποιημένων μελετών που περιλάμβανε 3803 ασθενείς (68% γυναίκες, μέσης ηλικίας 62 ετών) που έπασχαν από ΟΑ γόνατος ή ισχίου και ελάμβαναν γλυκοζαμίνη ή/και χονδροϊτίνη, από 1 έως 36 μήνες: η γλυκοζαμίνη δεν μειώνει τον πόνο, αφετέρου δεν σταματά την ακτινολογική εξέλιξη της νόσου. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι παρόλα αυτά επειδή αφενός το φάρμακο δεν παρουσιάζει **καμιά ανεπιθύμητη ενέργεια** και αφετέρου μερικοί ασθενείς αισθάνονται πολύ καλύτερα όταν λαμβάνουν την γλυκοζαμίνη, καλόν είναι οι γιατροί τους να μην τους απογοητεύουν. Εάν θέλουν να συνεχίσουν να λαμβάνουν γλυκοζαμίνη είναι δικαίωμά τους αρκει να την πληρώνουν οι ίδιοι.

Recommendations for the use of glucosamine in the management of osteoarthritis

OARSI [2007-2008-2010] 'Treatment with glucosamine and/or chondroitin sulphate may provide symptomatic benefit in patients with knee OA. If no response is apparent within 6 months treatment should be discontinued'

EULAR [2003] Knee OA: 'There is growing evidence to support the use of two of these agents for their symptomatic effects - namely, glucosamine sulphate (1A) and chondroitin sulphate (1A), but for the others the evidence is weak or absent'

Hip OA: 'SYSADOA (glucosamine sulphate, chondroitin sulphate, diacerhein, avocado soybean unsaponifiable, and hyaluronic acid) have a symptomatic effect and low toxicity, but effect sizes are small, suitable patients are not well defined, and clinically relevant structure modification and pharmacoeconomic aspects are not well established'

ACR [2000] 'While a number of studies support the efficacy of both glucosamine and chondroitin sulfate for palliation of joint pain in patients with knee OA, the subcommittee believes that it is premature to make specific recommendations about their use at this time because of methodologic considerations, including lack of standardized case definitions and standardized outcome assessments, as well as insufficient information about study design in a number of these published reports'

NICE [2010] 'The use of glucosamine or chondroitin products is not recommended for the treatment of osteoarthritis'

ΠΡΟΣΟΧΗ!

- Η υδροχλωρική γλυκοζαμίνη δεν έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με την κρυσταλλική θειική γλυκοζαμίνη
- Ο συνδυασμός με χονδροϊτίνη, σε μερικές μελέτες φαίνεται να ελαττώνει τη βιοδιαθεσιμότητα και την αποτελεσματικότητα της γλυκοζαμίνης





ΘΕΙΪΚΗ ΓΛΥΚΟΖΑΜΙΝΗ: ΑΣΦΑΛΕΙΑ

- Ουσιαστικά έλλειψη ανεπιθύμητων ενεργειών
- Περιστασιακά επιγαστρική δυσφορία, μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα ή διάρροια
- Απάνιες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, με δερματικό εξάνθημα +/- κνησμό
- Όχι αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα
- Δεν επηρεάζει το λιπιδαιμικό προφίλ, ΑΥ ή γλυκαιμικά επίπεδα

(*Open Rheum Journal*, 2011;5:69-77)

ΕΝΔΑΡΘΡΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ (1): ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ



- Σκευάσματα χαμηλού και υψηλού μοριακού βάρους
- Πολλαπλή χρησιμότητα για την άρθρωση και το χόνδρο: κύριο συστατικό της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, ινωδοελαστικές ιδιότητες, συμβολή στη διατήρηση της δομικής ακεραιότητας της άρθρωσης, χονδροπροστατευτικές ιδιότητες (ομοιόσταση και ρύθμιση του μεταβολισμού του χόνδρου), αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες
- Το ΥΑ χαμηλού Μ.Β δείχνει να έχει καλύτερη επίδραση στην αρθρική φλεγμονή και πιο παρατεταμένη αναλγησία

ΕΝΔΑΡΘΡΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ (2): ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ



- ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ:
- Εμφάνιση κλινικού αποτελέσματος (ελάττωση πόνου) κυρίως στο διάστημα μεταξύ 5 και 13 εβδομάδων μετά την έγχυση, αλλά παραμονή του αποτελέσματος μέχρι και την 14-26^η εβδομάδα
- Ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες στο σημείο έγχυσης (προσοχή στην αποφυγή ιατρογενών σηπτικών συμβαμάτων)

Curr Med Res Opin 2008;24(12):3307-22, *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(10):1797-804, *Phys Sportsmed* 2009;37(3):38-48, *Arthritis Rheum* 2009;61(12):1704-11

ΕΝΔΑΡΘΡΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ (3)

- Κορτικοστεροειδή
- Μείγματα αναισθητικού/ΜΣΑΦ
- Πολυμερισμένο κολλαγόνο
- Stem cells
- Anti-cytokines (Anakinra, Infliximab)
- Botox
- Διφωσφονικά



Effect of bisphosphonate use in patients with symptomatic and radiographic knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative

Laura L Laslett,¹ Sarah R Kingsbury,¹ Elizabeth M A Hensor,¹ Michael A Bowes,² Philip G Conaghan¹

Handling editor Tore K Kvien

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202989>).

ABSTRACT

Objectives Bisphosphonates have some reported beneficial effects in treating osteoarthritis (OA). This study examined the effects of bisphosphonate use on symptoms and structural progression of knee OA in participants from the NIH Osteoarthritis Initiative cohort.

Conclusions Significant reduction in numeric rating scale pain was observed in the first 3 years with bisphosphonate use; diminution of effects by year 4 may reflect reduced compliance. Differences in results obtained using numeric rating scale and WOMAC may reflect different constructs measured by these tools. The beneficial trend on structural progression should be considered in terms of the sample size.

Laslett LL, et al. *Ann Rheum Dis* 2013;00:1–7.

users over time (year 4, 0.51 vs 0.29 mm; $p=0.06$).

Conclusions Significant reduction in numeric rating scale pain was observed in the first 3 years with bisphosphonate use; diminution of effects by year 4 may reflect reduced compliance. Differences in results obtained using numeric rating scale and WOMAC may reflect different constructs measured by these tools. The beneficial trend on structural progression should be considered in terms of the sample size.



Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial

Jean-Yves Reginster,¹ Janusz Badurski,² Nicholas Bellamy,³ William Bensen,⁴ Roland Chapurlat,⁵ Xavier Chevalier,⁶ Claus Christiansen,⁷ Harry Genant,⁸ Federico Navarro,⁹ Evgeny Nasonov,¹⁰ Philip N Sambrook,¹¹ Timothy D Spector,¹² Cyrus Cooper¹³

Ann Rheum Dis 2013;**72**:179–186.

► Additional supplementary data are published online only. To view these files please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202231>)

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

ABSTRACT

Background Strontium ranelate is currently used for osteoporosis. The international, double-blind, randomised, placebo-controlled Strontium ranelate Efficacy in Knee Osteoarthritis trial evaluated its effect on radiological progression of knee osteoarthritis.

Methods Patients with knee osteoarthritis (Kellgren and Lawrence grade 2 or 3, and joint space width (JSW)

Conclusions Treatment with strontium ranelate 1 and 2 g/day is associated with a significant effect on structure in patients with knee osteoarthritis, and a beneficial effect on symptoms for strontium ranelate 2 g/day.

(SD 0.63) mm; placebo: -0.37 (SD 0.59) mm); treatment-placebo differences were 0.14 (SE 0.04), 95% CI 0.05 to 0.23, $p<0.001$ for 1 g/day and 0.10 (SE 0.04), 95% CI 0.02 to 0.19, $p=0.018$ for 2 g/day. Fewer radiological progressors were observed with strontium ranelate ($p<0.001$ and $p=0.012$ for 1 and 2 g/day). There were greater reductions in total WOMAC score ($p=0.045$), pain subscore ($p=0.028$), physical function subscore ($p=0.099$) and knee pain ($p=0.065$) with strontium ranelate 2 g/day. Strontium ranelate was well tolerated.

Conclusions Treatment with strontium ranelate 1 and 2 g/day is associated with a significant effect on structure in patients with knee osteoarthritis, and a beneficial effect on symptoms for strontium ranelate 2 g/day.



- <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201710>
- <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202239>
- <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202453>



Strontium ranelate: ready for clinical use as disease-modifying osteoarthritis drug?

Floris P J G Lafeber,¹ Jacob M van Laar²

Ann Rheum Dis February 2013 Vol 72 No 2

- NOT YET!!!!



Statin use is associated with reduced incidence and progression of knee osteoarthritis in the Rotterdam study

S Clockaerts,^{1–3} G J V M Van Osch,^{1,4} Y M Bastiaansen-Jenniskens,¹ J A N Verhaar,¹ F Van Glabbeek,² J B Van Meurs,⁵ H J M Kerkhof,^{5,6} A Hofman,^{3,6} B H Ch Stricker,³ S M Bierma-Zeinstra^{1,9}

Ann Rheum Dis 2012;**71**:642–647. |

ABSTRACT

Background Osteoarthritis is the most frequent chronic joint disease causing pain and disability. Besides biomechanical mechanisms, the pathogenesis of osteoarthritis may involve inflammation, vascular alterations and dysregulation of lipid metabolism. As statins are able to modulate many of these processes, this study examines whether statin use is associated with a decreased incidence and/or progression of osteoarthritis.

Methods Participants in a prospective population-based cohort study aged 55 years and older (n=2921) were included. x-Rays of the knee/hip were obtained at baseline and after on average 6.5 years, and scored using the Kellgren and Lawrence score for osteoarthritis. Any increase in score was defined as overall progression (incidence and progression). Data on covariables were

Conclusions Statin use is associated with more than a 50% reduction in overall progression of osteoarthritis of the knee, but not of the hip.

osteoarthritis occurred in 0.35 and 0.15 of cases, respectively. The adjusted OR for overall progression of knee osteoarthritis in statin users was 0.43 (95% CI 0.25 to 0.77, p=0.01). The use of statins was not associated with overall progression of hip osteoarthritis.

Conclusions Statin use is associated with more than a 50% reduction in overall progression of osteoarthritis of the knee, but not of the hip.



Associations between Statin use and changes in pain, function and structural progression: a longitudinal study of persons with knee osteoarthritis

Daniel L Riddle,¹ George Moxley,² Levent Dumenci³

Ann Rheum Dis 2013;**72**:196–203.

¹Departments of Physical Therapy and Orthopaedic Surgery, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia, USA

²Department of Internal Medicine, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia, USA

³Social and Behavioral Health, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia, USA

Correspondence to
Dr Daniel L Riddle

ABSTRACT

Objectives Recently published research suggests that statins may have beneficial structural effects in persons with knee osteoarthritis (OA). The potential effects of statins on patient-reported knee pain and function have not been examined. We studied a large prospective community-based cohort of persons with knee OA to determine if statin usage was associated with changes in knee structure, pain and function trajectories.

Methods Data were obtained from the Osteoarthritis Initiative using a subset of 2207 persons with radiographically suspected or confirmed knee OA. The changes in Western Ontario and McMaster Universities

Conclusions Statin use was not associated with improvements in knee pain, function or structural progression over the 4-year study period.

Accepted 27 October 2012
Published Online First
21 November 2012

if statin use predicted outcome trajectories.

Results Statin users accounted for 6.7% of the sample in year 1 and 16.4% in year 4. Statin use was not associated with improvements in knee pain, function or structural progression trajectories. The only significant finding indicated that increased duration of statin use was associated with worsening in WOMAC Physical Function scores over the study period ($\beta=0.161$, $p=0.005$).

Conclusions Statin use was not associated with improvements in knee pain, function or structural progression over the 4-year study period.



ΝΕΟΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΣΤΗΝ ΟΑ (1)

❑ Καταστολή IL-1 β

- Διαλυτοί υποδοχείς, μονοκλωνικά αντισώματα, IL-1Ra
αναστολή ενζύμου iCE (caspase-1)

❑ Αναστολή μεταγραφικών παραγόντων

- MAP-κινάσες, NF-κB

❑ Αναστολή iNOS, ROS

❑ Αναστολή προσταγλανδινών - λευκοτριένιου B4 ^licofenole (αναστολέας COX/5-LOX)

❑ Αναχαίτιση της αποδόμησης του αρθρικού χόνδρου

- Αναστολείς MMPs (κυρίως η κολλαγονάση-3 ή MMP-13)
- Αναστολείς ADAMTS (κυρίως ADAMTS-5 ή αγκρεγενάση 2)



ΝΕΟΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΣΤΗΝ ΟΑ (2)



❑ Επιβράδυνση του turnover του υποχόνδρινου οστού

- Αναστολέας RANKL

❑ Ενίσχυση της επανορθωτικής διαδικασίας του αρθρικού χόνδρου

- Αυξητικοί παράγοντες (TGF-β, IGF-1, PGP)

❑ Μεταμόσχευση αυτόλογων χονδροκυττάρων

- εμφύτευση βλαστοκυττάρων και διαφοροποίηση τους μέσα στα ρήγματα (gaps) του χόνδρου και του υποχόνδρινου οστού

❑ Γονιδιακή παρέμβαση

- ενδαρθρική μεταφορά γονιδίων στα κύτταρα στοχους είτε μέσω ιικού φορέα (transduction) είτε μη ιικού φορέα (transfection)
- εξουδετέρωση IL-1 μέσω διαγονιδιακής παραγωγής IL-1Ra - παραγωγή TGF^α1 για την επανόρθωση των ρηγμάτων του χόνδρου

A 2-year randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of oral selective iNOS inhibitor, cindunistat (SD-6010), in patients with symptomatic osteoarthritis of the knee

Marie-Pierre Hellio le Graverand,¹ Ray S Clemmer,¹ Patricia Redifer,¹ Robert M Brunell,¹ Curtis W Hayes,² Kenneth D Brandt,³ Steven B Abramson,⁴ Pamela T Manning,⁵ Colin G Miller,⁶ Eric Vignon⁷

► Additional supplementary files are published online only. To view these files please visit the journal online (<http://dx.doi.org>).

ABSTRACT

Objective To determine if inhibition of inducible nitric oxide synthase (iNOS) with cindunistat hydrochloride

Conclusions Cindunistat (50 or 200 mg/day) did not slow the rate of JSN versus placebo. After 48-weeks, KLG2 patients showed less JSN; however, the improvement was not sustained at 96-weeks. iNOS inhibition did not slow OA progression in KLG3 patients.

⁶Department of Medical Affairs, BioClinica, Inc., Newtown, Pennsylvania, USA
⁷Claude Bernard University, Lyon, France

Correspondence to
Dr Marie-Pierre Hellio le Graverand, Medicines Development Group, Primary Care Business Unit, Pfizer Inc., 445 Eastern Point Road, Groton, CT 06340, USA; helliomp@pfizer.com

Accepted 21 October 2012
Published Online First
10 November 2012

KLG2 patients, JSN after 48 weeks was lower with cindunistat 50 mg/day versus placebo ($p=0.032$). Least-squares mean $\pm$ SE JSN with cindunistat 50 mg/day (-0.048 ± 0.028 mm) and 200 mg/day (-0.062 ± 0.028 mm) were 59.9% (95% CI 6.8% to 106.9%) and 48.7% (95% CI -8.4% to 93.9%) of placebo, improvement was not maintained at 96 weeks. No improvement was observed for KLG3 patients at either time-point. Cindunistat did not improve joint pain or function, but was generally well tolerated.

Conclusions Cindunistat (50 or 200 mg/day) did not slow the rate of JSN versus placebo. After 48-weeks, KLG2 patients showed less JSN; however, the improvement was not sustained at 96-weeks. iNOS inhibition did not slow OA progression in KLG3 patients.

Clinical trial listing NCT00565812



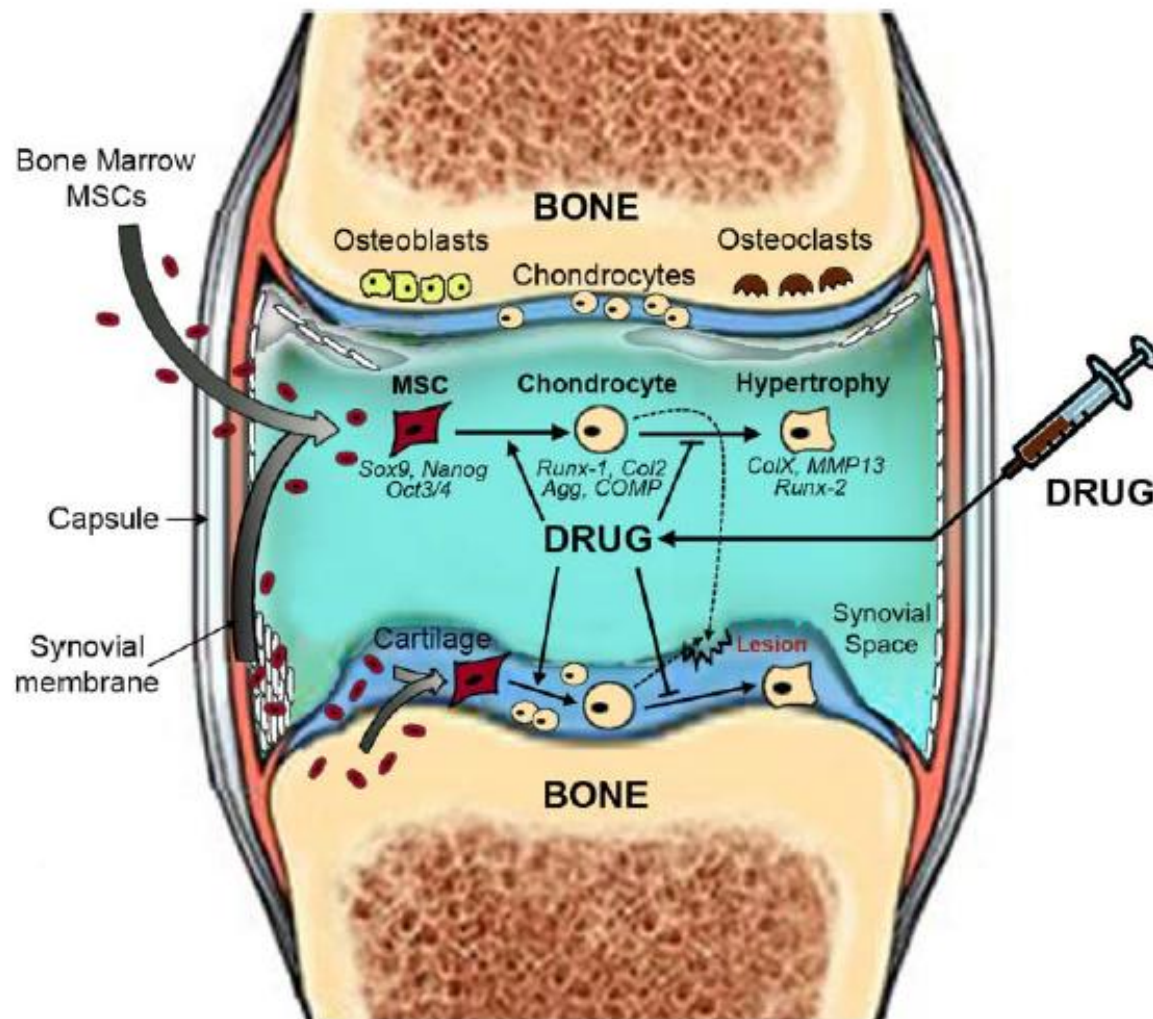


Figure 1 Localisation of mesenchymal cells, the chondrogenesis process in the joint and targets for a new DMOAD: Three locations for MSC have been identified in the OA joint. (a) articular cartilage, (b) synovial fluid and (c) synovial tissue. MSC can reach the sinovium by migration from systemic circulation or from haematopoietic marrow through subchondral bone. Chondrogenesis is the process for creation of chondrocytes. During the early stage in chondrogenesis, MSC expresses such transcription factors as Sox9, Nanog and Oct3/4. As the cells differentiate into chondrocytes, the cells begin to produce an extracellular matrix rich in the mature form of type II collagen (Col2), COMP and aggrecan (Agg) as well as the transcription factor Runx1. Eventually, these cells begin the process of hypertrophy. As hypertrophy proceeds the cells continue to enlarge, generate a mineralised matrix and further enhance their expression of type X collagen (ColX), Runx2 and MMP13. Intra-articular administration of drugs increasing the Runx1 expression can induce chondrogenesis and block hypertrophy promoting the repair of damaged articular cartilage. COMP, cartilage oligomeric matrix protein; DMOAD, diseases modifying for OA drugs; MMP13, metalloprotease 13; MSC, mesenchymal stem cell; Sox9, SRY-box 9; OA, osteoarthritis.

ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ!

