

«SYSADOA: Συμπτωματική
θεραπεία ή/και τροποποίηση της
οστεοαρθρίτιδας;»

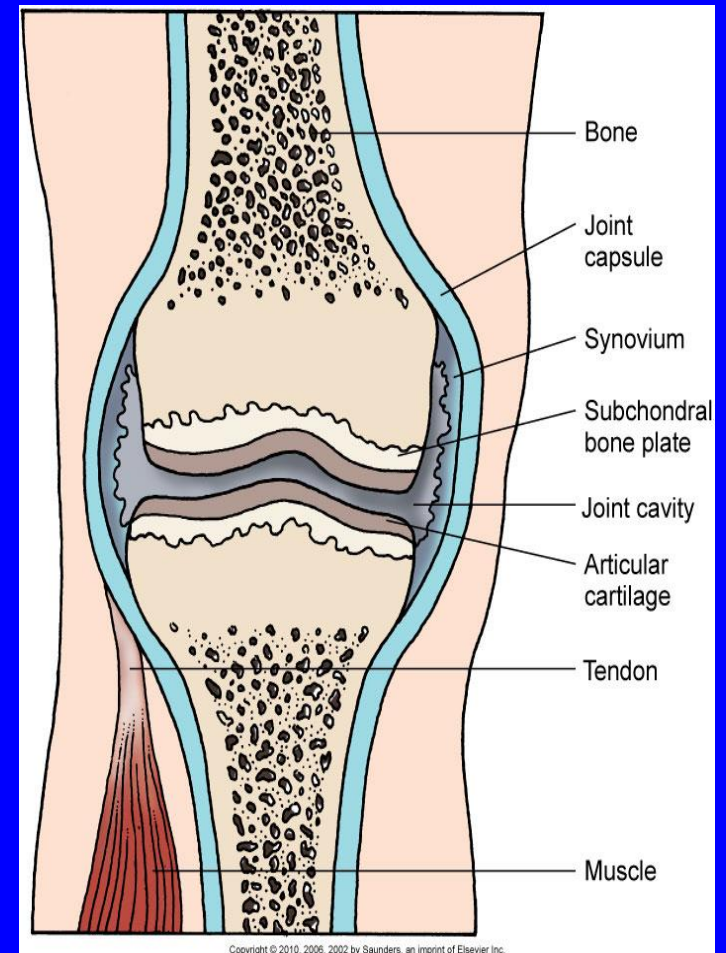
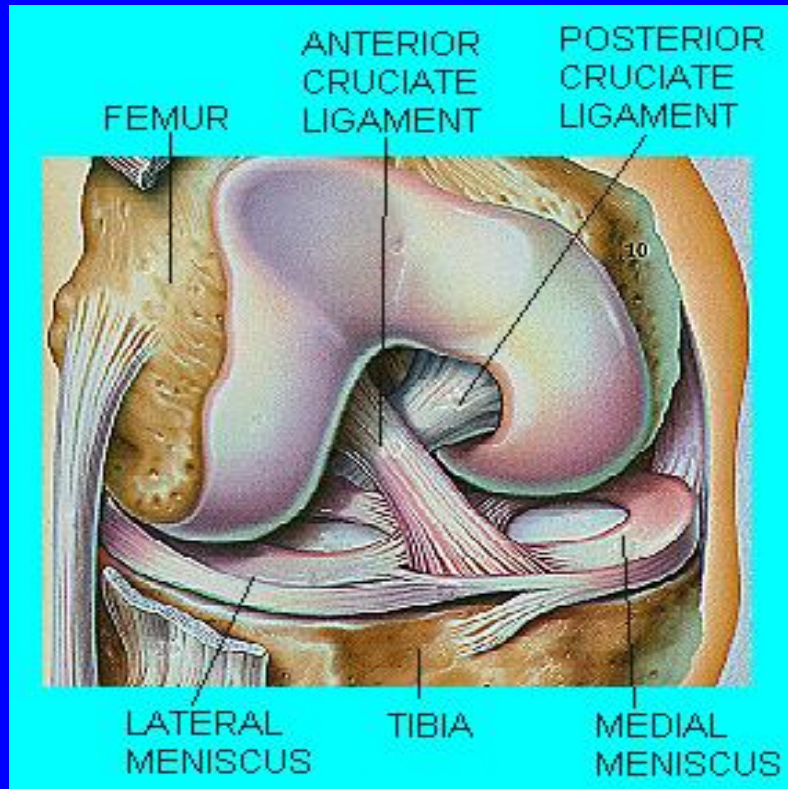
Θεμιστοκλής Ι.Τεμεκονίδης
Ρευματολόγος

ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

- Η πιο συχνή μορφή αρθρίτιδας
- 27% σε μια άρθρωση(όλες οι ηλικίες)
- 50% σε >60 ετών
- 500.000 TJR /έτος(ΗΠΑ)

- Συμπτωματική θεραπεία(πόνος) και όχι του αιτίου!
- ΣΤΟΧΟΣ:καθυστέρηση εκφύλισης του χόνδρου-αναγέννηση του!
- SYSADOA(Symptomatic Slow Acting Drugs in OA) or
- SMOAD(Structure Modifying OA Drugs)

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΗΣ ΑΡΘΡΩΣΗΣ



Ρόλος του αρθρικού χόνδρου

- 1.Δέχεται και διανέμει τα φορτία στην άρθρωση(το υποκείμενο οστόύν δέχεται λιγότερο βάρος).
- 2.Μείωση της τριβής στις κινήσεις.

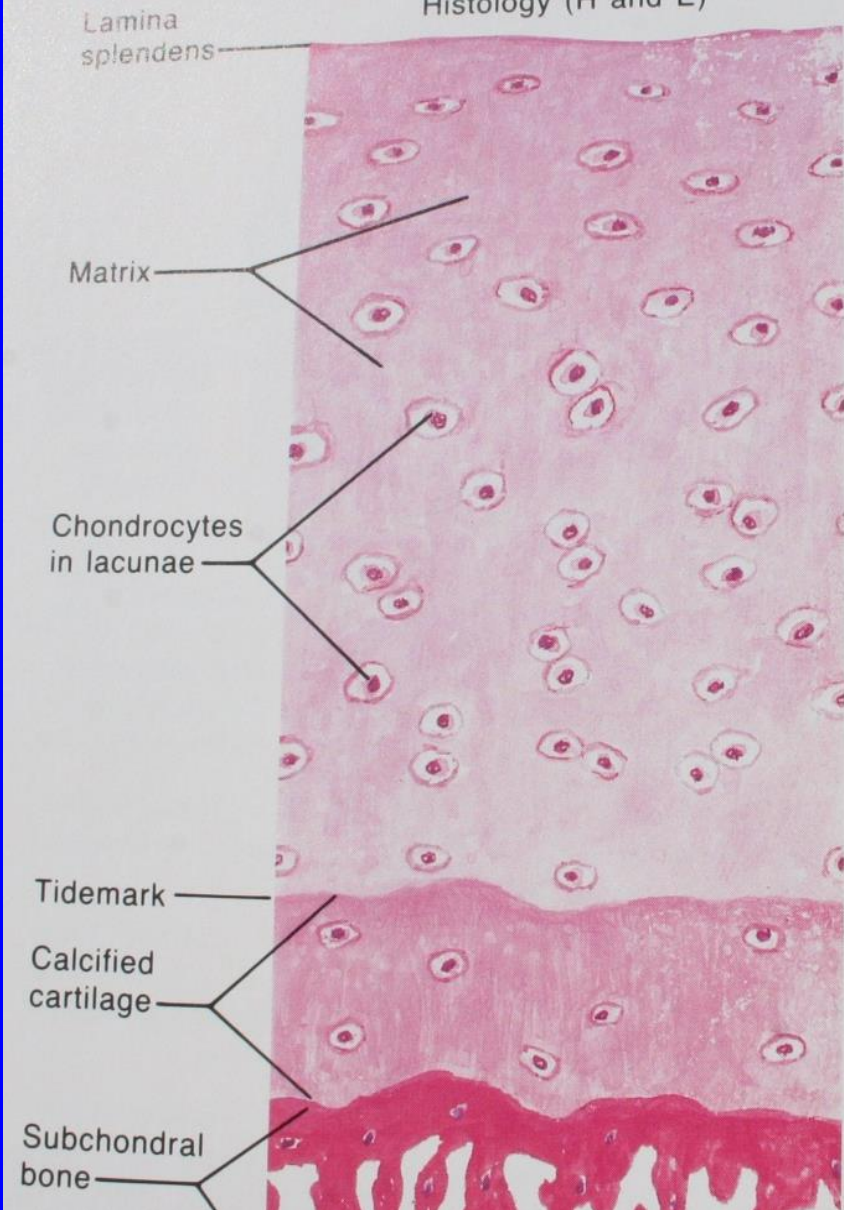
ΑΡΘΡΙΚΟΣ ΧΟΝΔΡΟΣ

- Κύρια δομικά στοιχεία του:
- ΘΕΜΕΛΙΑ ΟΥΣΙΑ(aggrecan, κολλαγόνο II, VI)
- ΧΟΝΔΡΟΚΥΤΤΑΡΑ
- Δεν έχει αγγεία και νεύρα.
- Αποτελείται από τέσσερις ζώνες(διαφορετική βιοχημική σύνθεση και διαφορετικός προσανατολισμός των ινιδίων του κολλαγόνου)

Articular hyaline cartilage

Histology (H and E)

Orientation of collagen fibers



Zone I
Tangential

Zone II
Oblique

Zone III
Vertical

Zone IV
Vertical

End plate
Trebacular

Χονδροκύτταρα

Έχουν σχήμα σφαιροειδές ή ελλειψοειδές

Είναι αραιά, διάσπαρτα και περιβάλλονται από τη θεμέλια ουσία

Δεν διαιρούνται εύκολα

Είναι πολύ ενεργά κύτταρα

φέρουν υποδοχείς για κυτταροκίνες, αυξητικούς παράγοντες

παράγουν τη θεμέλια ουσία

παράγουν πρωτεΐνες και ένζυμα που την αποδομούν

ΤΟ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΕΡΟ ΚΥΤΤΑΡΟ ΤΟΥ ΧΟΝΔΡΟΥ ΠΟΥ ΚΑΝΕΙ ΤΑ
ΠΑΝΤΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΧΟΝΔΡΟΥ!

Θεμέλια ουσία (MATRIX)

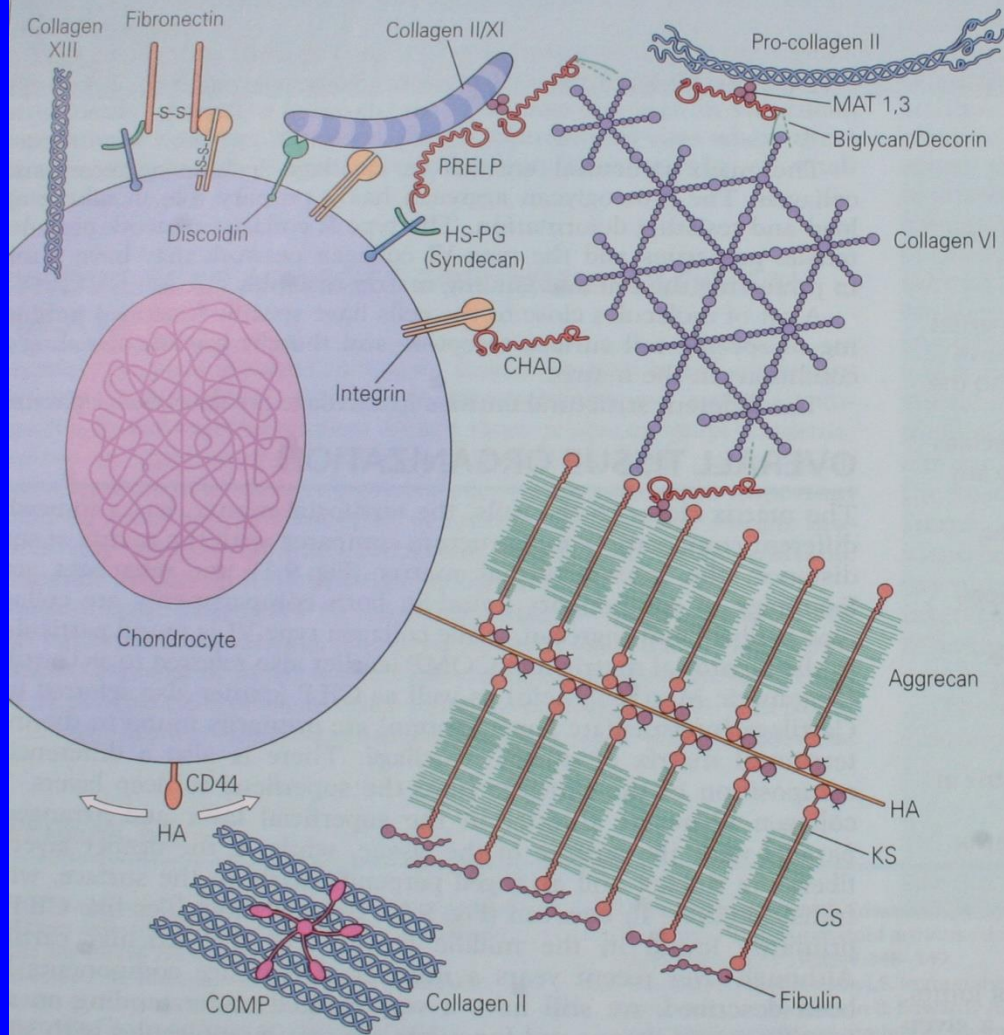
- Πρωτεογλυκάνες
- Κολλαγόνο
- Μη κολλαγονικές πρωτεΐνες

ΘΕΜΕΛΙΑ ΟΥΣΙΑ(matrix)

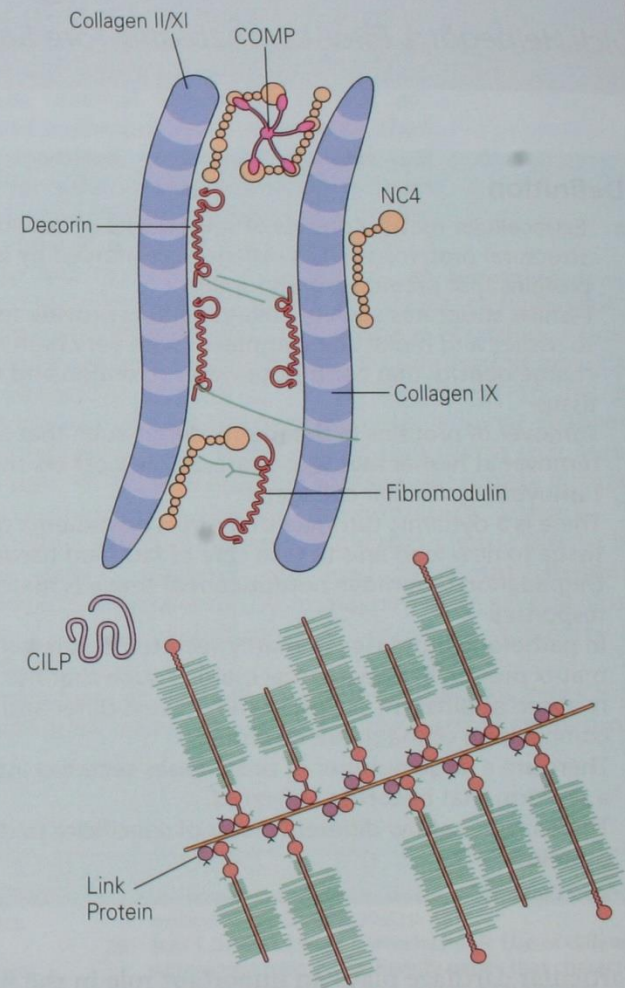
- A.Territorial matrix(κοντά στα κύτταρα)
- B.Inter-territorial matrix
- Λίγο διαφορετική δομή και σύσταση.
- A:collagen type VI
- B:COMP(cartilage oligomeric matrix protein)
- CILP(cartilage intermediate layer protein)
- Κοινά:κολλαγόνο τύπου II,aggrecan

THE ORGANIZATION OF SPECIFIC CARTILAGE EXTRACELLULAR MATRIX MACROMOLECULES INTO NETWORKS

Territorial



Interterritorial



Πρωτεογλυκάνες

1. Protein core filament

2. Glycosaminoglycans

Είναι πολυσακχαριδικές αλυσίδες που περιέχουν
δυσασαχαρίτες με ένα αμινοτελικό άκρο

- chondroitin sulfate
- keratan sulfate
- glucosamine sulfate

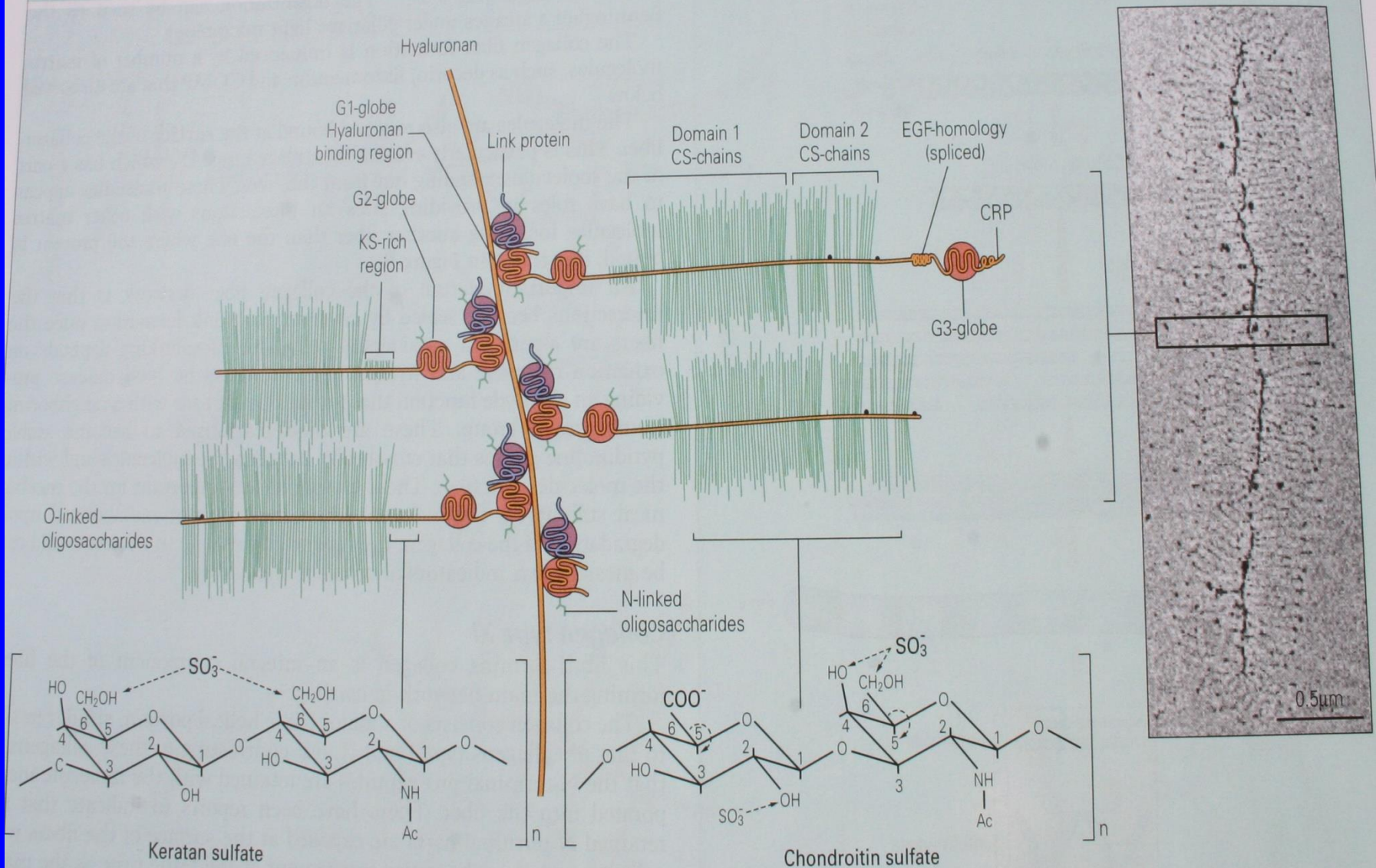
Κάθε δυσασαχαρίδιο είναι αρνητικά φορτισμένο,
υδρόφιλο και συνδέεται με μόρια νερού

3. Link protein

4. Hyaluronan (υαλουρονικό)

Το όλο σύμπλεγμα ονομάζεται proteoglycane aggregate (σύμπλεγμα αγγρεγκάνης-Aggrecan)

THE PROTEOGLYCAN AGGREGATE STRUCTURE AND ORGANIZATION



Κολλαγόνο Αρθρικού Χόνδρου

Κολλαγόνο II → 97-98%

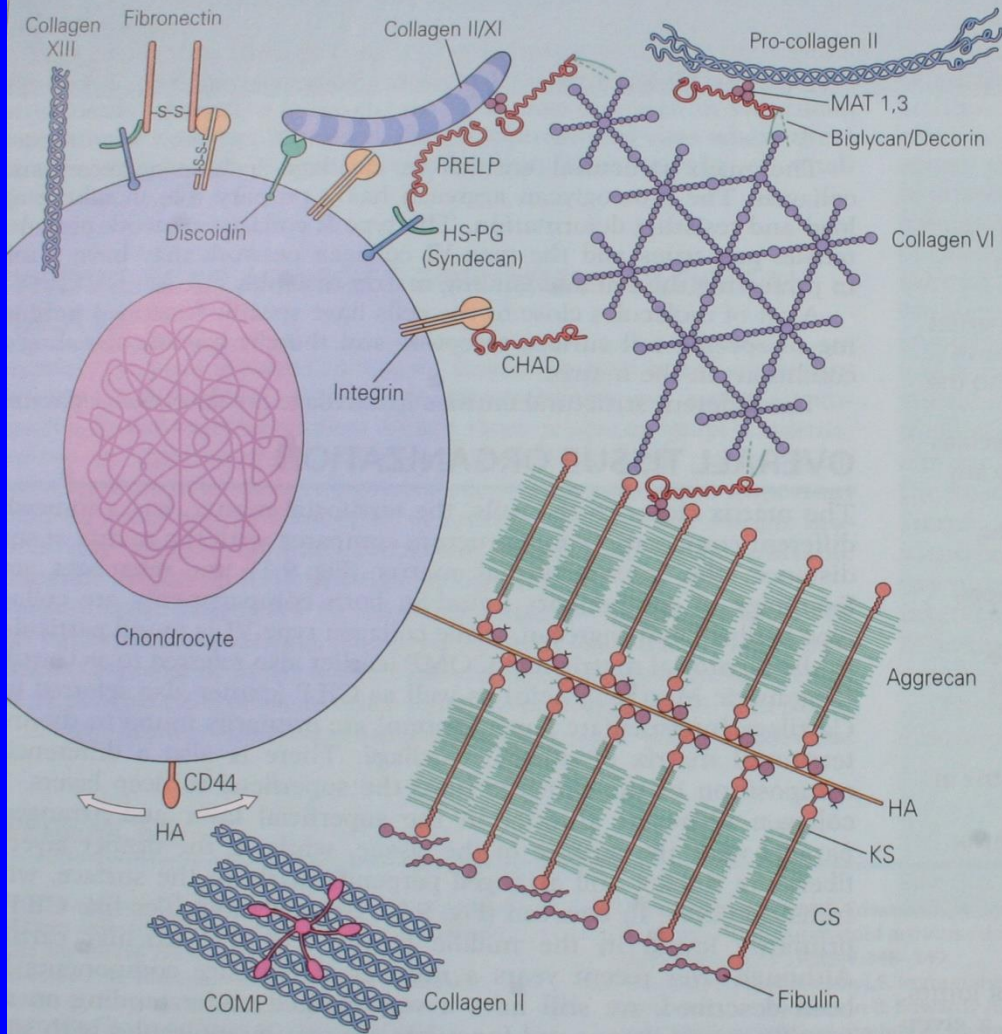
Κολλαγόνο I }
Κολλαγόνο IX } 2-3%
Κολλαγόνο XI }

COMP(cartilage oligomeric matrix protein)

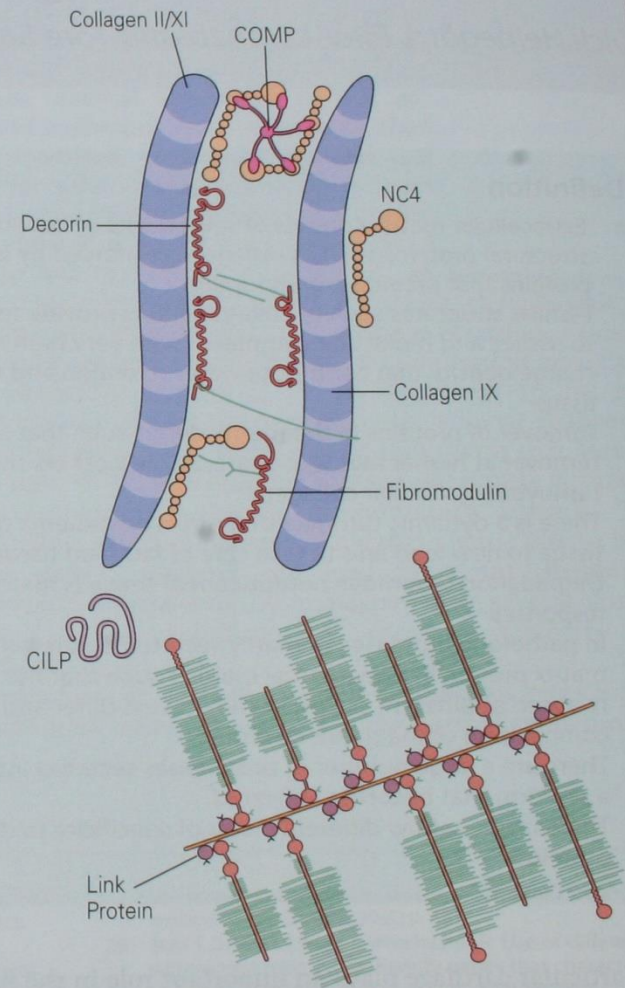
- 0,1% του χόνδρου
- 5 πανομοιότυπες υπομονάδες των 87000 da
- Σαν “μπουκέτο τουλίπες”
- Thrombospondin 5
- Ενώνεται με το κολλαγόνο 1 και 2
- Μπορεί να ενωθεί με 5 διαφορετικά είδη κολλαγόνου
- Επιταχύνει τις διαδικασίες δημιουργίας ινιδίων
- Στους ενήλικες είναι στην interterritorial matrix (σταθεροποιεί το δίκτυο των ινιδίων του κολλαγόνου(IX)
- Στους αναπτυσσόμενους είναι στην territorial matrix διεγείροντας την παραγωγή ινιδίων κολλαγόνου

THE ORGANIZATION OF SPECIFIC CARTILAGE EXTRACELLULAR MATRIX MACROMOLECULES INTO NETWORKS

Territorial



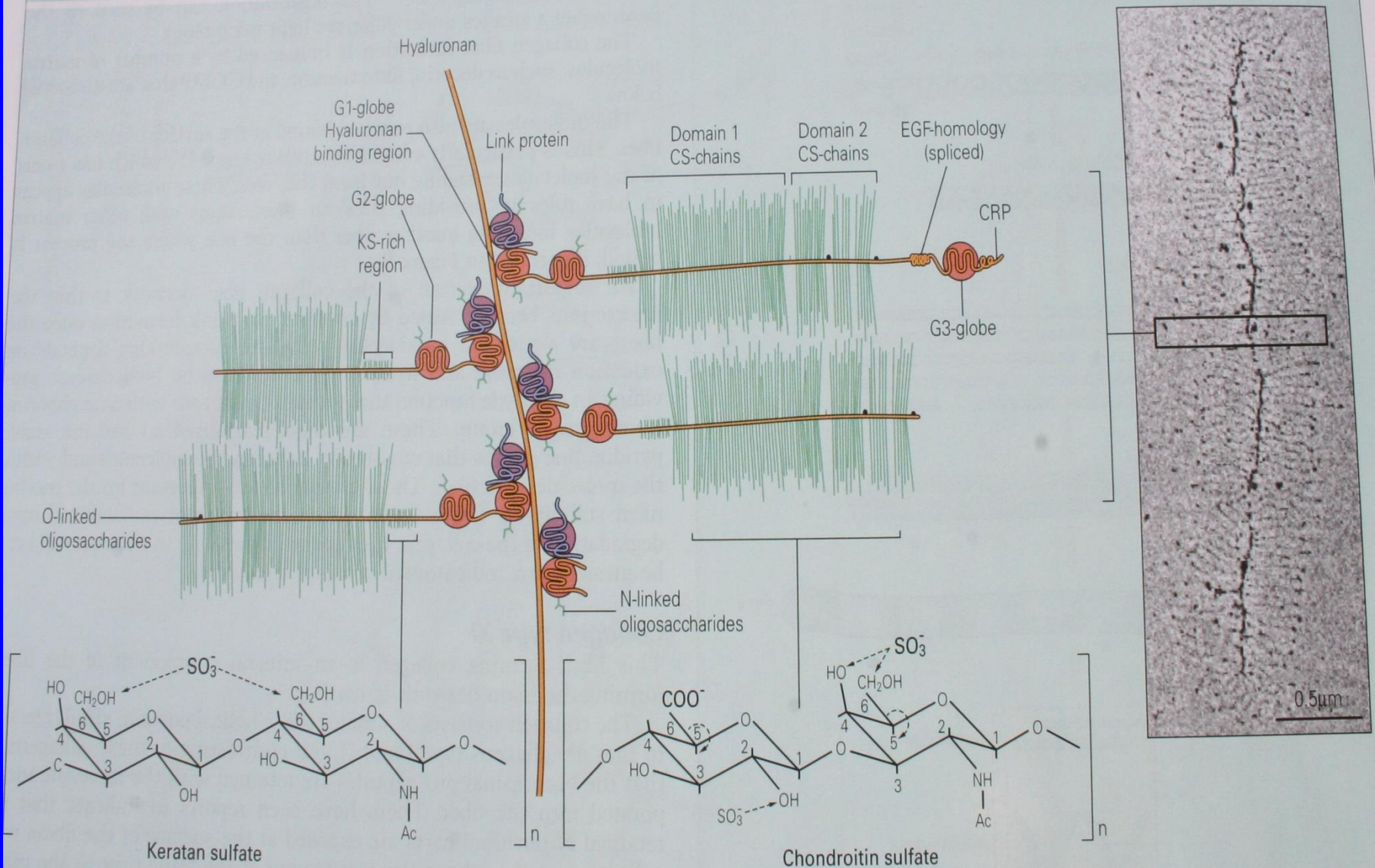
Interterritorial

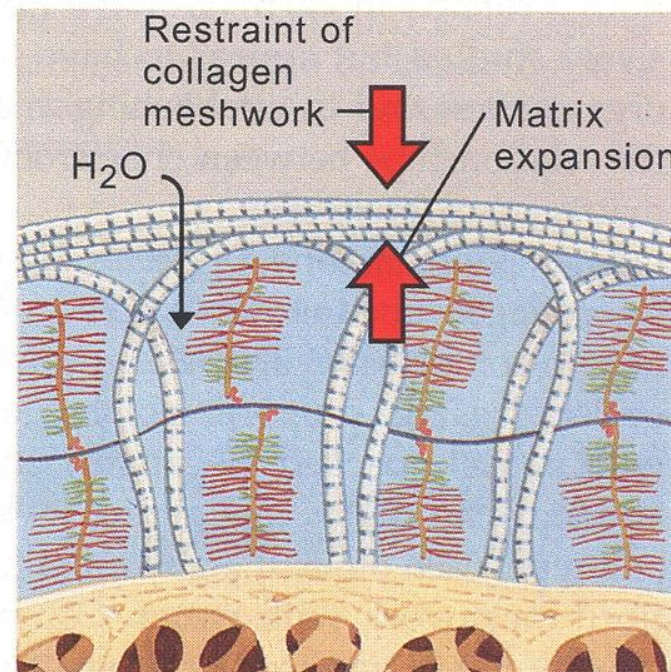
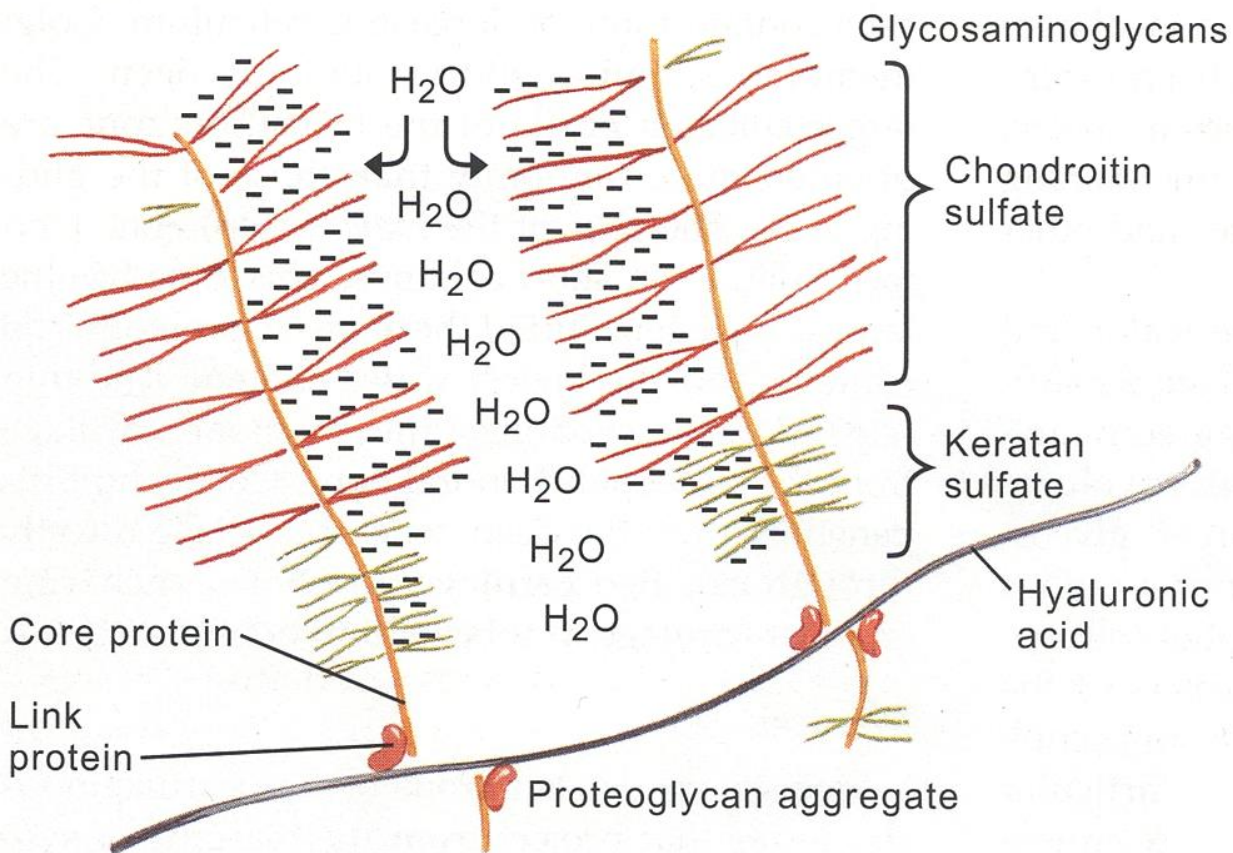


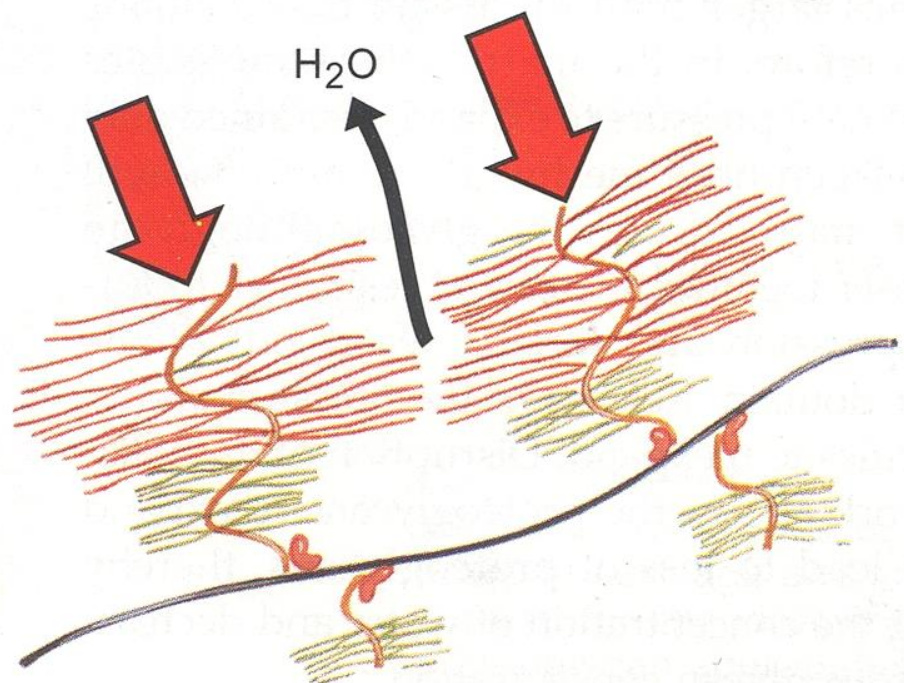
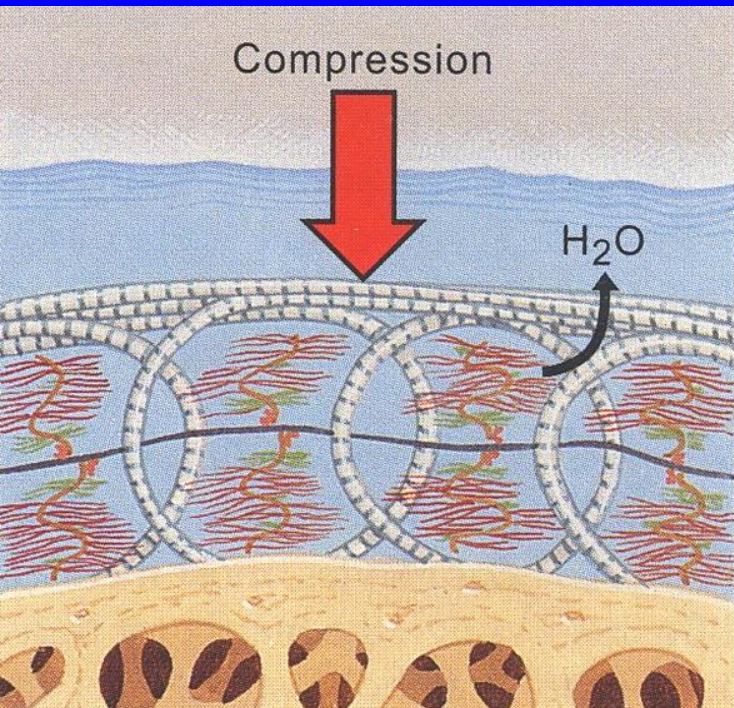
HYALURONAN

- Πολύ μακριά αλυσίδα γλυκοσαμινογλυκανών.
- Δεν ενώνεται με κομμάτι πρωτεΐνης
- Δεσμεύεται σε συγκεκριμένο σημείο στο aggrecan.
- Αλληλεπιδρά με τα CD-44

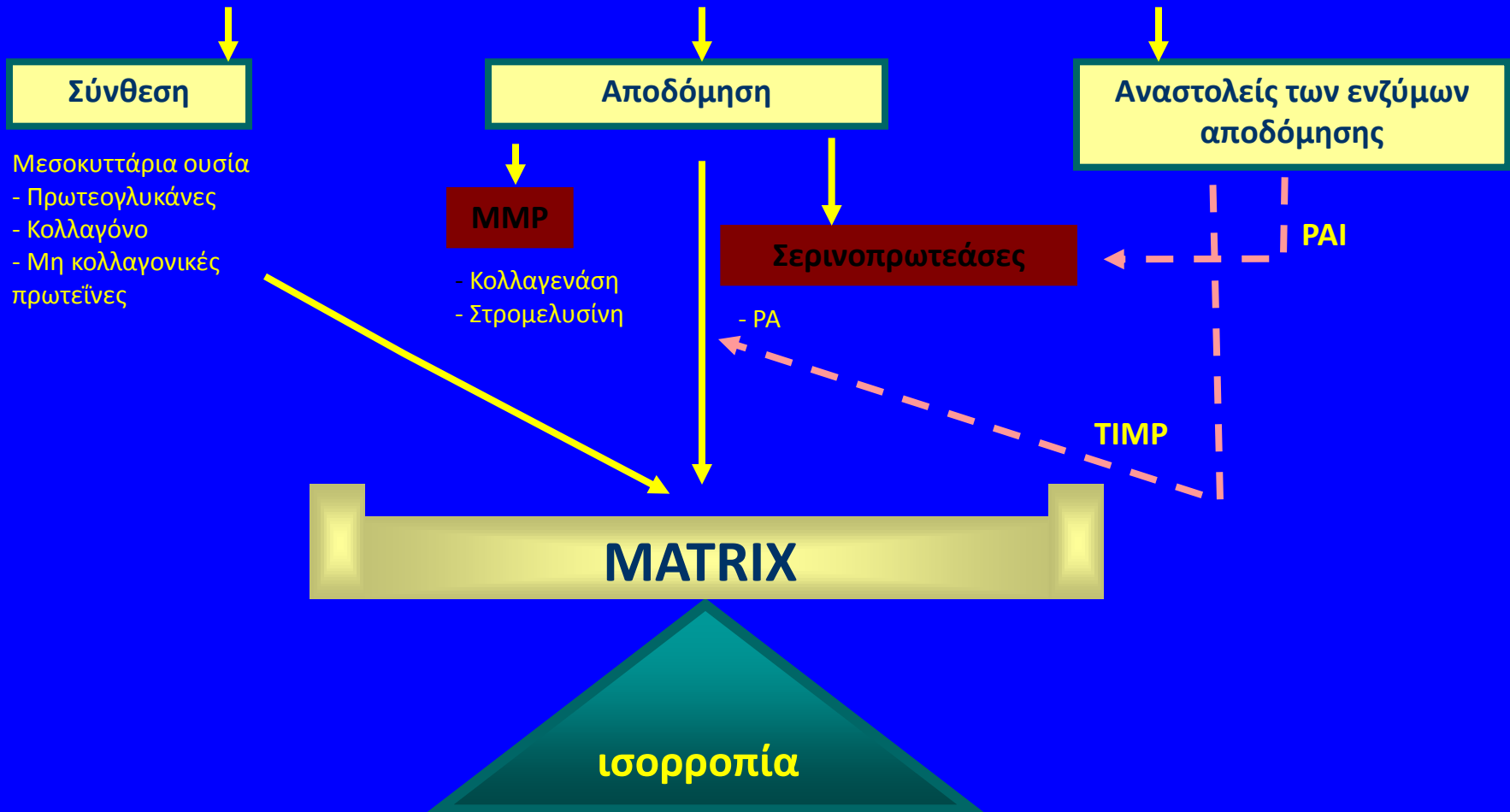
THE PROTEOGLYCAN AGGREGATE STRUCTURE AND ORGANIZATION







Χονδροκύτταρο



Κυτταροκίνες που εμπλέκονται στο μεταβολισμό του αρθρικού χόνδρου

<u>Καταβολικές</u>	<u>Ρυθμιστικές</u>	<u>Ανασταλτικές</u>	<u>Αναβολικές</u>
IL-1	IL-6	IL-4	IGF-I
TNF- α	IL-8	IL-10	TGF β
IL-17		IL-13	FGF
IL-18		IL-1Ra	BMP
LIF		INF- γ	
OSM			

LIF = ανασταλτικός παράγων της λευχαιμίας

OSM = ογκοστατίνη-M

BMP = μορφογενετικές πρωτεΐνες οστού

Χονδροκύτταρο

IL-1
TNF α

IL-4
IL-10

?

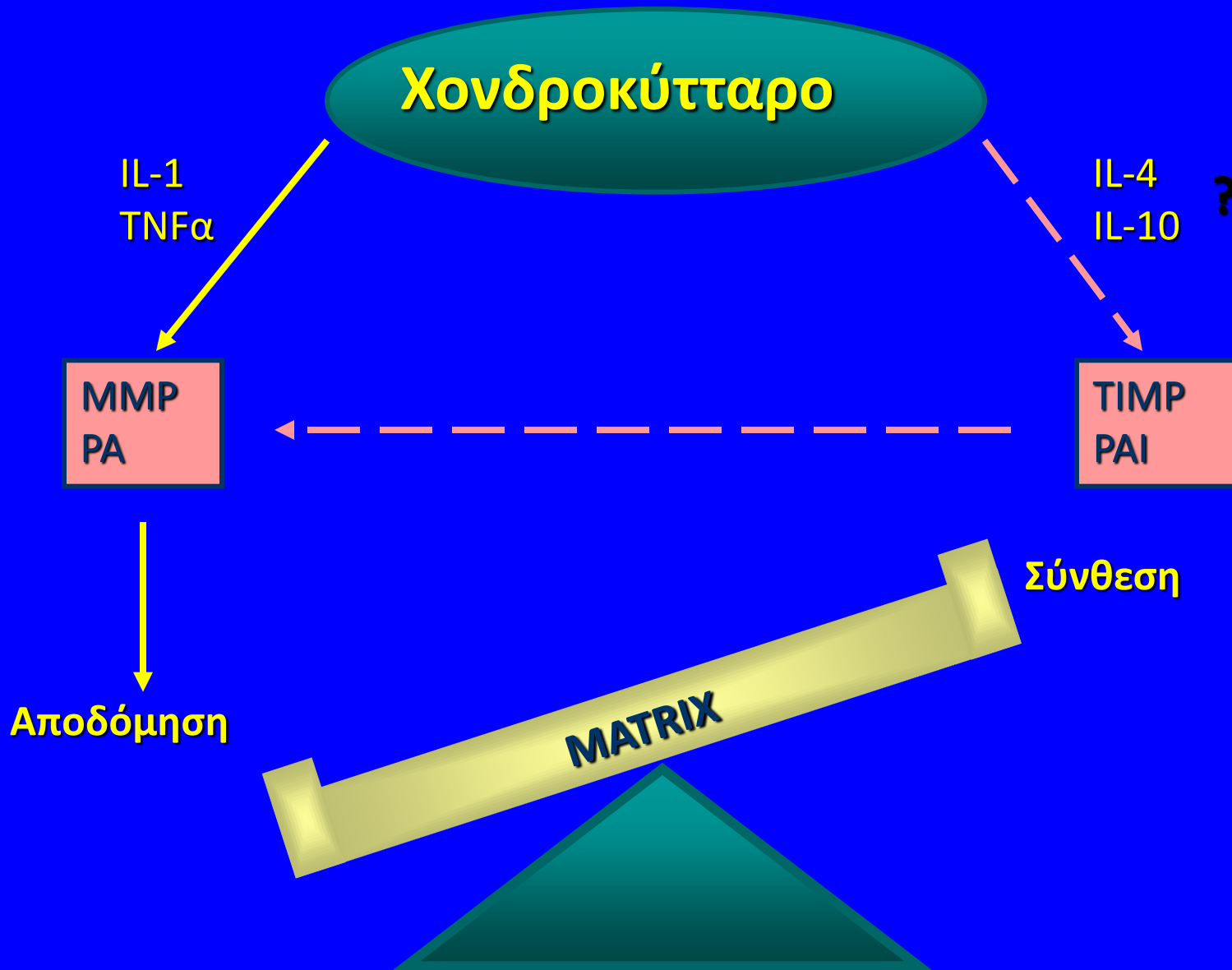
MMP
PA

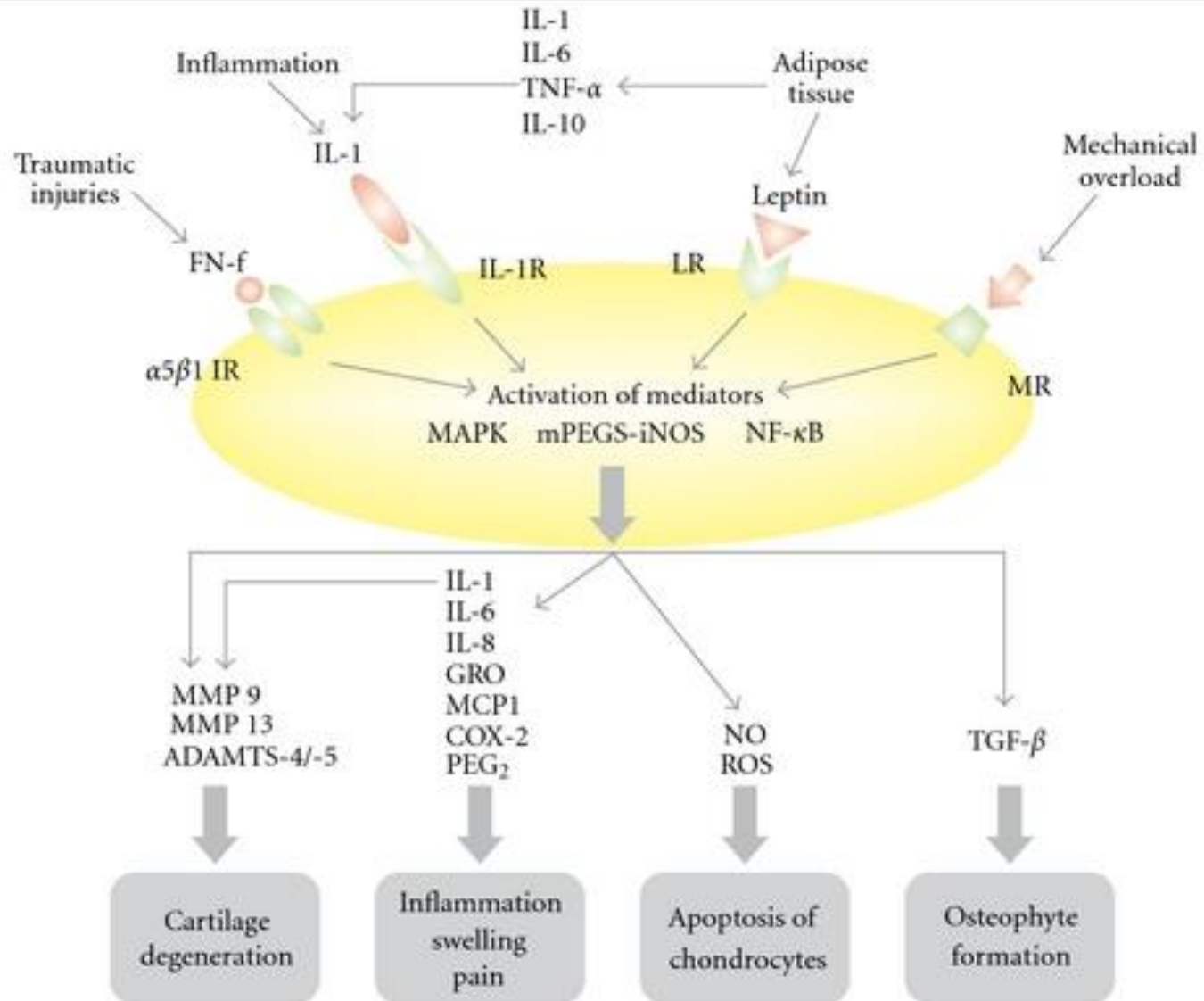
TIMP
PAI

Αποδόμηση

Σύνθεση

MATRIX





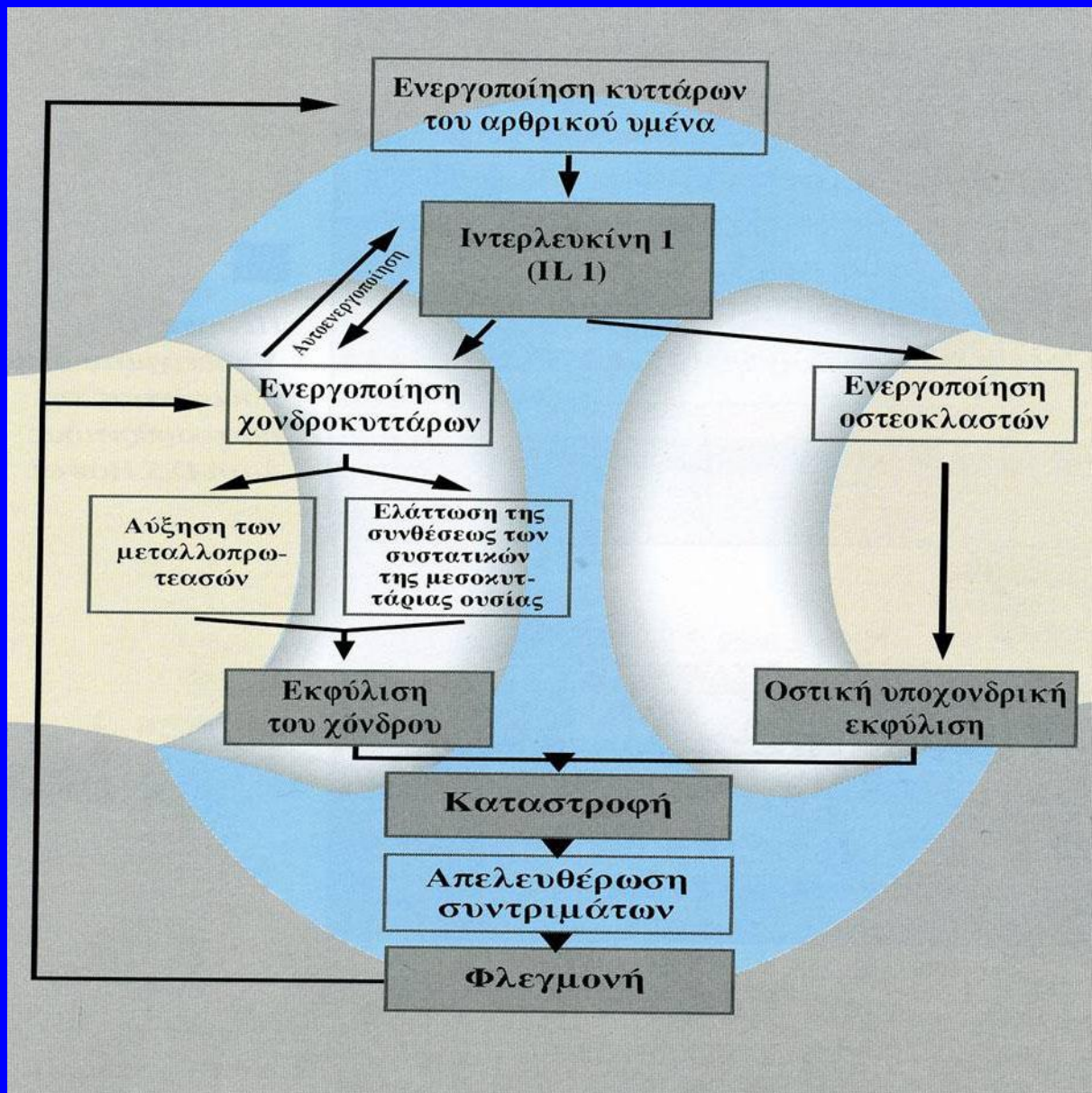
Οστεοαρθρίτιδα και αρθρικός χόνδρος

Η IL-1 ενεργοποιεί τα χονδροκύτταρα για παραγωγή μεταλλοπρωτεασών (MMP)

- Κολλαγενάση-1 (MMP-1)
- Στρομελυσίνη-1 (MMP-3)
- Γελατινάση-92 KD (MMP-9)
- Κολλαγενάση-3 (MMP-13)

ΣΕΙΡΑ ΓΕΓΟΝΟΤΩΝ ΣΤΗΝ ΟΑ:

- Κλάσματα κολλαγόνου και πρωτεογλυκανών απεκκρίνονται μέσα στο αρθρικό υγρό
- Διάφοροι τύποι κυττάρων (μακροφάγα κύτταρα αρθρικού υμένα) φαγοκυττώνουν αυτά τα κλάσματα και ενεργοποιούνται
- Αυτά τα κύτταρα παράγουν :
 - Ιντερλευκίνη -1 (IL-1)
 - TNF α
 - κ.α.



SYSADOA: Symptomatic Slow Acting Drugs in Osteoarthritis

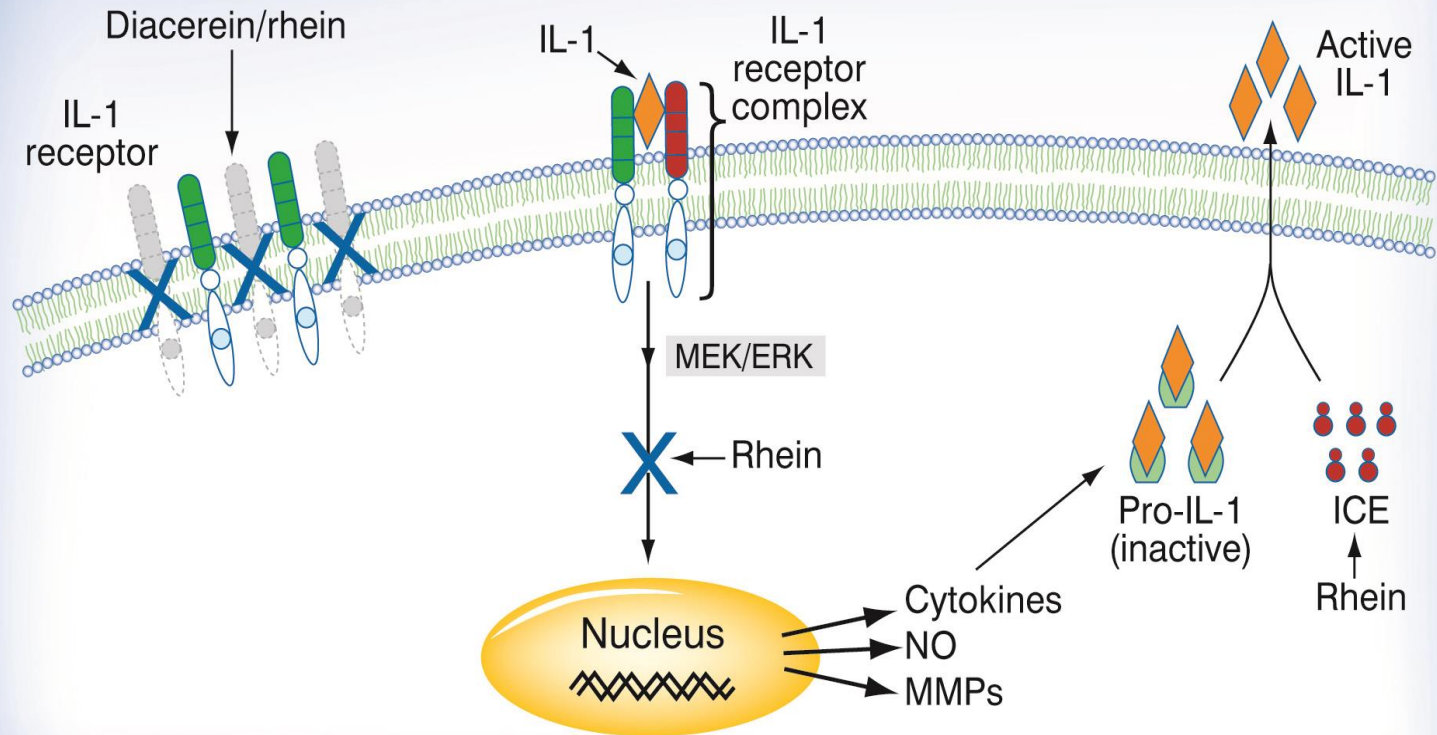
Chondroitin sulfate, diacerein, avocado/soybean, glucosamine sulfate, and hyaluronic acid.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ Ι

ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΑΠΟΔΟΜΗΣΗΣ ΤΟΥ ΧΟΝΔΡΟΥ

- ΔΕΣΜΕΥΕΙ ΤΟΥΣ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΗΣ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗΣ -1
- ΜΕΙΩΝΕΙ ΤΟΝ ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΑΡΙΘΜΟ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗΣ -1
- ΑΔΡΑΝΟΠΟΙΕΙ ΤΗΝ ΟΔΟ ΜΕΚ/ΕΡΚ

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ Ι



ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ II

ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΑΠΟΔΟΜΗΣΗΣ ΥΠΟΧΟΝΔΡΙΟΥ ΟΣΤΟΥ

- ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗΣ -1
- ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ ΟΣΤΕΟΚΛΑΣΤΩΝ

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ III

ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΔΟΜΙΚΩΝ ΥΛΙΚΩΝ ΧΟΝΔΡΟΥ

- ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ
- ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΓΛΥΚΟΖΑΜΙΝΟΓΛΥΚΑΝΩΝ
(ΠΡΩΤΕΟΓΛΥΚΑΝΩΝ)

Το VERBORIL®

- 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

VERBORIL[®]

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

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

ΜΕΛΕΤΗ ECHODIAH

VERBORIL[®]

1. Πολυκεντρική διπλή – τυφλή μελέτη σε Ο.Α. Ισχίου
2. Τροποποιητική της Ο.Α. δράση του VERBORIL
3. Μακροχρόνια χορήγηση (3 χρόνια) με ασφάλεια
Arthritis and Rheum. 2001,44;2539-47
Evaluation of the CHOnDromodulating effect of DIAcerein
in osteoarthritis of the Hip

ECHODIAH Study

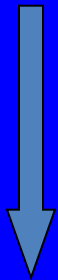
Εισαχθέντες ασθενείς (n=673)



Τυχαιοποιηθέντες (n=521)



Placebo(n=259)



n = 138

n = 114 (45,2) Εγκατέλειψαν

71 αναποτελεσματικό

29 ανεπιθ. ενέργεια

14 άλλος λόγος

Diacerein (n=262)

n = 124(48,6%)

48

65

11



n = 131



(3 years competed trials)

Dougados et al., Arthritis and Rheumatism 2001.

Ασθενείς που παρουσίασαν μείωση του μεσαρθρίου <5mm

	<u>Διασερεΐνη</u>	<u>Placebo</u>
1ο έτος	29,2%	35,7%
2ο έτος	42,5%	50,2%
3ο έτος	50,7% (p=0,036)	60,4% (ITT-population)
	47,3% (p=0,007)	62,3% (Completer population)
μείωση μεσαρθρίου	0,13mm	0,19mm (p=0,042)

Συνολικό κέρδος σε αρθρικό χόνδρο κατά 32%

ΔΙΑΣΕΡΕΙΝΗ:DMOAD

Συμπτωματική δράση. (post - hoc analysis)

- Βελτίωση του δείκτη Lequesne ($p < 0,05$) στην ομάδα της διασερεΐνης.
- Μείωση του πόνου στην ομάδα της διασερεΐνης ($p = 0,063$)

Ανάγκη για ολική αρθροπλαστική.

- Ομάδα placebo: χειρουργήθηκαν 50 ασθενείς (19,8%)
- Ομάδα Διασερεΐνης: χειρουργήθηκαν 37 ασθενείς (14,5%)



μείωση της ανάγκης για αρθροπλαστική κατά 26%

ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ

Υαλουρονικό οξύ και Ο.Α.

Ο.Α.: το Υαλουρονικό οξύ μειώνεται
ποσοτικά και ποιοτικά
με αποτέλεσμα να χάνει
τις ιδιότητές του

ΟΑ και ΥΟ

- Μείωση λιπαντικής, αντικραδασμικής ικανότητα ΥΟ.
- Μείωση μηχανικών ιδιοτήτων αρθρικού χόνδρου.
- Άρση φραγμού διέλευσης μεσολαβητών φλεγμονής.

Πλεονεκτήματα της θεραπείας αναπλήρωσης του Ιξώδους

- Βελτίωση της λίπανσης της άρθρωσης
- Διέγερση υμενοκυττάρων και αύξηση της παραγωγής ενδογενούς Υαλουρονικού Οξέος
- Μείωση της φλεγμονώδους εξεργασίας στην άρθρωση
 - Ελάττωση της αποδόμησης των πρωτεογλυκανών του χόνδρου
 - Αναστολή της σύνθεσης προσταγλανδίνης E_2 (PGE_2)
 - Σημαντική μείωση φλεγμονωδών κυττάρων στο αρθρικό υγρό

Εξωγενές ΥΟ

- Εκχύλισμα από λειρί κόκορα ή σμφάλιο λώρο ή καλλιέργειες βακτηρίων.

ΜΒ από 5×10^5 μέχρι 7×10^6 .

- Χρόνος ζωής ενδαρθρικά 1-6 ημέρες



Ενδοαρθρικά ενέσιμο ιδιοσκεύασμα

Ενδείξεις

ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

(εκφυλιστική και μετατραυματική)

- Γόνατος
- Ισχίου
- Ποδοκνημική
- 1^{ης} καρπο-μετακαρπίου
- Ωμου

Δράση

Το ΗΥΑΛΑΤ χορηγούμενο ενδοαρθρικά :

- Αποκαθιστά τις ιξωδοελαστικές ιδιότητες του αρθρικού υγρού (λίπανση αρθρ. επιφανειών)
- Διεγείρει τα κύτταρα του αρθρικού υμένα να παράγουν φυσιολογικό Υαλουρονικό οξύ (φαρμακολογική δράση)

Δράση

- Ελέγχει τα κύτταρα φλεγμονής
- Προάγει την παραγωγή TIMP-1 (Αναστολέας μεταλλοπρωτεΐνωσης)
- Δρά ως εκκαθαριστής ελευθέρων ριζών οξυγόνου
- Μειώνει τα επίπεδα της Θεικής κερατίνης (δείκτης αποδόμησης χόνδρου)

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Τοπικός πόνος στο σημείο της έγχυσης.
- Αντιδραστικός ύδραρθρος.
- Υπερθερμία
- Κνησμός.
- Δερματική αντίδραση στο σημείο έγχυσης.

HYALART

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΤΗΣ

ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ ΦΑΡΜΑΚΟ;

Dougados : 2 μελέτες με δοσολογία HYALART
3 ενδαρ. Εγχύσεις ανα 3 εβδ. Χ 4 φορές το έτος

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η επαναλαμβανόμενη αυτή ενδαρθρική χορήγηση της υαλουρονάνης, πλην της συμπτωματικής βελτίωσης των αρρώστων, καθυστερεί και την εξέλιξη – επιδείνωση των οστεοαρθικών δομικών βλαβών του αρθικού χόνδρου

Osteoarthritis and Cartilage 1997, 5:153-160

HYALART 2003

“UK STUDY”

ΟΜΑΔΑ HYALART : μείωση μεσαρθρίου διαστ. 0,13 mm

ΟΜΑΔΑ PLACEBO : μείωση μεσαρθρίου διαστ. 0,55 mm

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΔΙΑΦΟΡΑ : $P = 0,02$

Σημ. : Οι ακτινογραφίες εγένοντο προ της εισαγωγής στην μελέτη και 52 εβδομάδες αργότερα.

Οι ασθενείς που έλαβαν HYALGAN είχαν μικρότερη μείωση του μεσαρθρίου διαστήματος (επιβράδυνση της εξέλιξης της ΟΑ) απο την ομάδα Placebo

Συχνότητα εγχύσεων.

Καρράς και συν. EULAR 2001 J.Reum.2001 :28: S63

- 200 ασθενείς με ΟΑ γονάτων 5 εγχύσεις/6μήνες και 3 εγχύσεις/ 3 μήνες.
- Υπεροχή των 3 εγχύσεων όσο αφορά στους δείκτες Lequesne και VAS.
- Καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών.

Επιλογή σκευάσματος και ρόλος MB.

- Αντίλογος για την επιλογή σκευάσματος με χαμηλό MB ή υψηλό.
- Τα υψηλού MB σκευάσματα ίσως βοηθούν καλύτερα σαν λιπαντικά ή αντικραδασμικά όμως όπως διαπιστώθηκε σε μελέτη των Ghosh et al (EULAR 2001) τα σκευάσματα με MB 0.6-1.2 KDa αύξησαν την ενδογενή παραγωγή ΥΟ κατά 76% ενώ τα υψηλότερου MB κατά 16%.

2011 Jun;19(6):611-9. Epub 2011 Apr 9.

Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis--meta-analysis.

Source

Tufts Medical Center, Boston, MA, USA.

- Our meta-analysis highlights a therapeutic trajectory of IAHA for knee OA pain over 6 months post-intervention. With this additional perspective, we are able to infer that IAHA is efficacious by 4 weeks, reaches its peak effectiveness at 8 weeks and exerts a residual detectable at 24 weeks

Evaluation of symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis .

Olivier Bruyère,¹ Nansa Burlet,² Pierre D Delmas,³ René Rizzoli,⁴ Cyrus Cooper,⁵ and Jean-Yves Reginster¹

- In the benefit/risk ratio, the use of chondroitin sulfate, diacerein, glucosamine sulfate, avocado/soybean unsaponifiables and hyaluronic acid could be of potential interest for the symptomatic management of OA.

2011 Nov;70(11):1957-62. Epub 2011 Aug 17.

A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project.

- **CONCLUSIONS:**

- The results of AMELIA offer pioneer evidence that repeated cycles of intra-articular injections of HA not only improve knee osteoarthritis symptoms during the in-between cycle period but also exert a marked carry-over effect for at least 1 year after the last cycle. In this respect, it is not possible to establish if this carry-over effect reflects true osteoarthritis remission or just a modification of the disease's natural course

Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee.

, , , , , .

- **AUTHORS' CONCLUSIONS:**
- Viscosupplementation is an effective treatment for OA of the knee with beneficial effects: on pain, function and patient global assessment; and at different post injection periods but especially at the 5 to 13 week post injection period.

2003 Dec 17;290(23):3115-21.

Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis.

Source

The Clinical Epidemiology Research and Training Unit, Boston University
School of Medicine, Boston, Mass, USA.

- **CONCLUSION:**
- Intra-articular hyaluronic acid has a small effect when compared with an intra-articular placebo. The presence of publication bias suggests even this effect may be overestimated. Compared with lower-molecular-weight hyaluronic acid, the highest-molecular-weight hyaluronic acid(**SYNVISCO**) may be more efficacious in treating knee OA, but heterogeneity of these studies limits definitive conclusions.

2009 Nov;13(52):1-148.

The clinical effectiveness of glucosamine and chondroitin supplements in slowing or arresting progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review and economic evaluation.

University of Aberdeen, UK.

- **CONCLUSIONS:** There was evidence that glucosamine sulphate shows some clinical effectiveness in the treatment of OA of the knee. Cost-effectiveness was not conclusively demonstrated.

2000 Mar 15;283(11):1469-75.

Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis.

Source

The Arthritis Center, Boston University School of Medicine, Mass 02118, USA

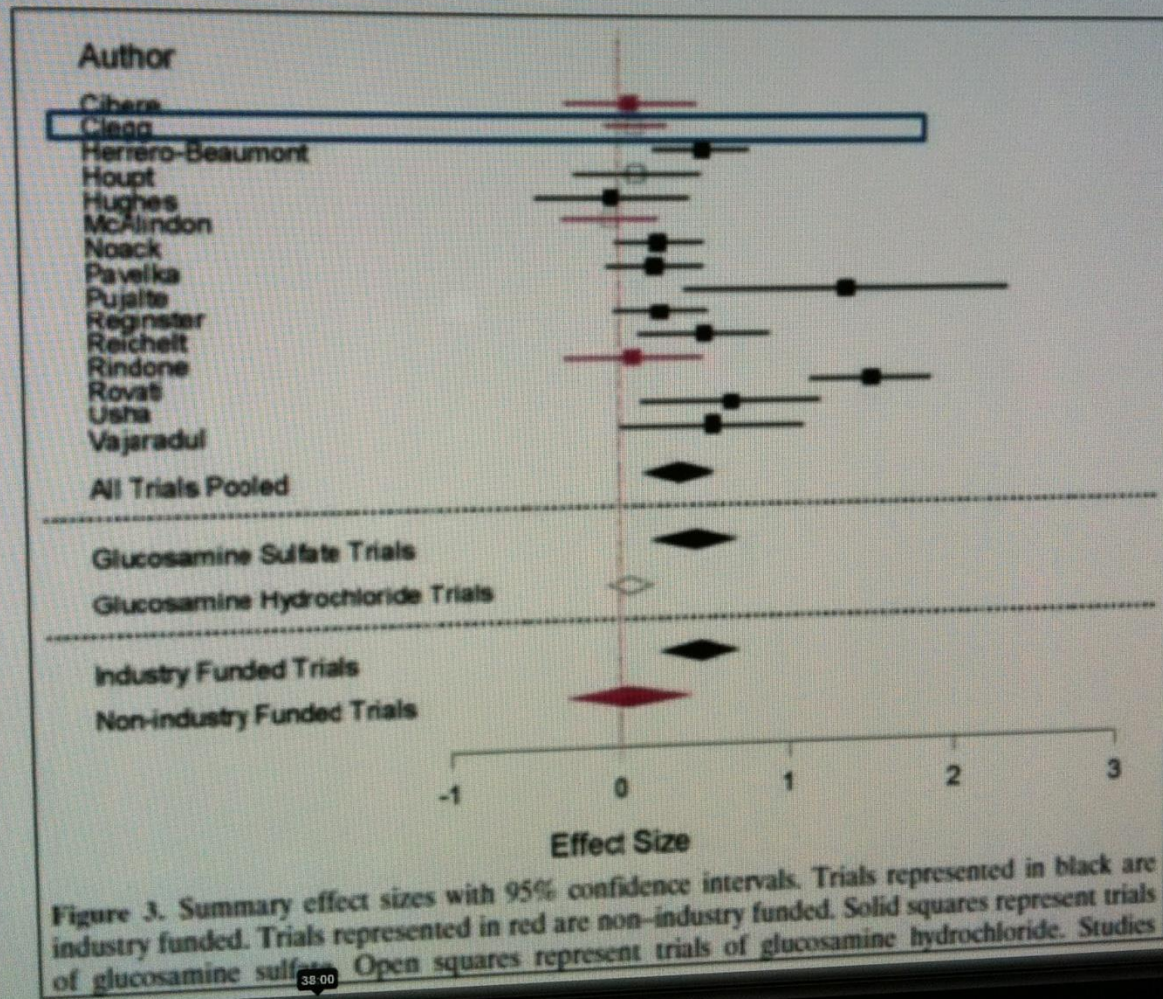
- **CONCLUSIONS:**

- Trials of glucosamine and chondroitin preparations for OA symptoms demonstrate moderate to large effects, but quality issues and likely **publication bias** suggest that these effects are exaggerated. Nevertheless, some degree of efficacy appears probable for these preparations

Conclusions: Glucosamine/Chondroitin and OA

- Widely used, popular nutritional supplements for OA
- Evidence based on nonindustry funded studies suggests no efficacy for OA but little danger.
- Industry bias for G and C trials similar to that found for other products, including herbal preparations and supplements used for health purposes.

Efficacy of Glucosamine in placebo trials (from Vlad et al, 2007)



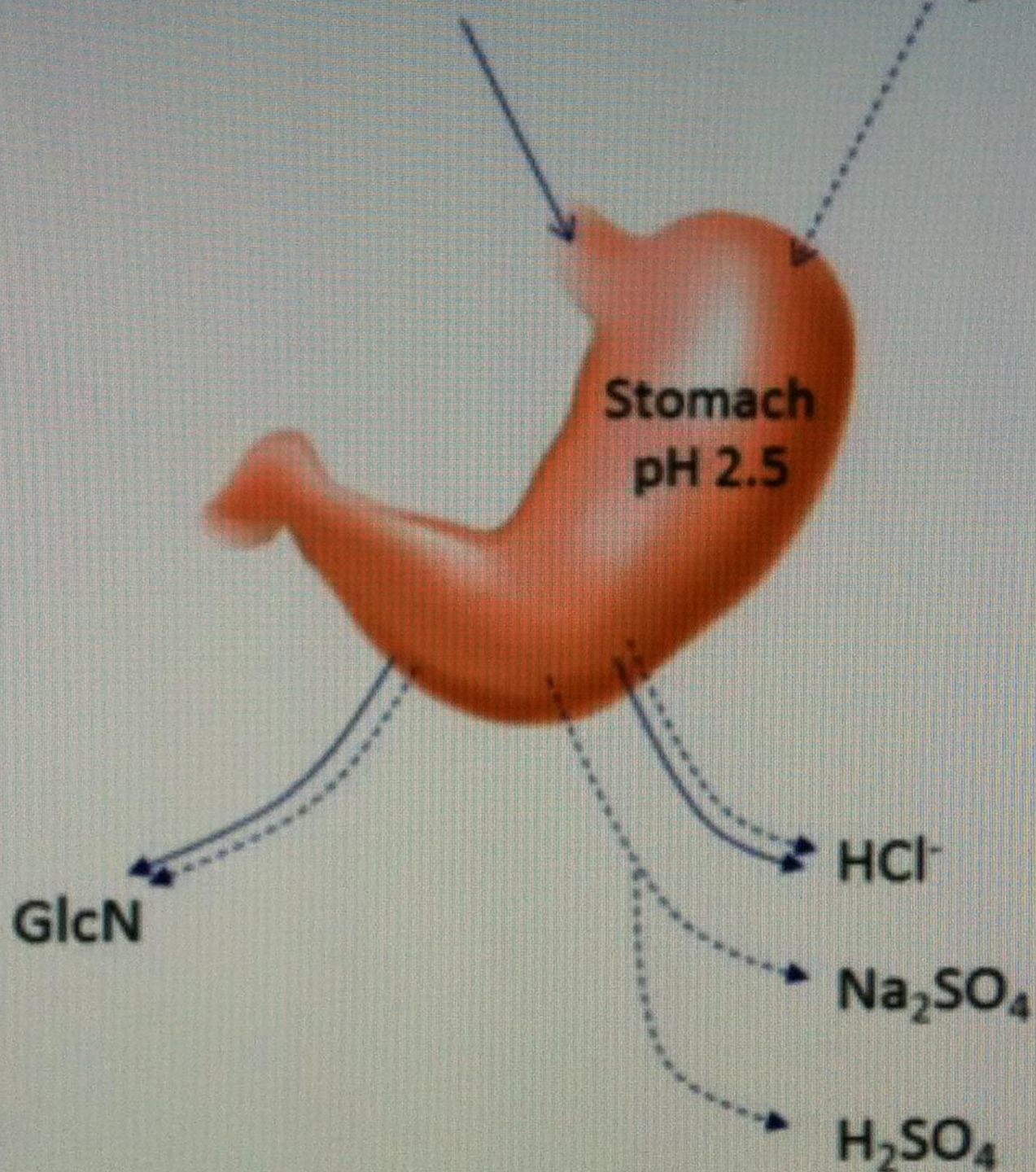
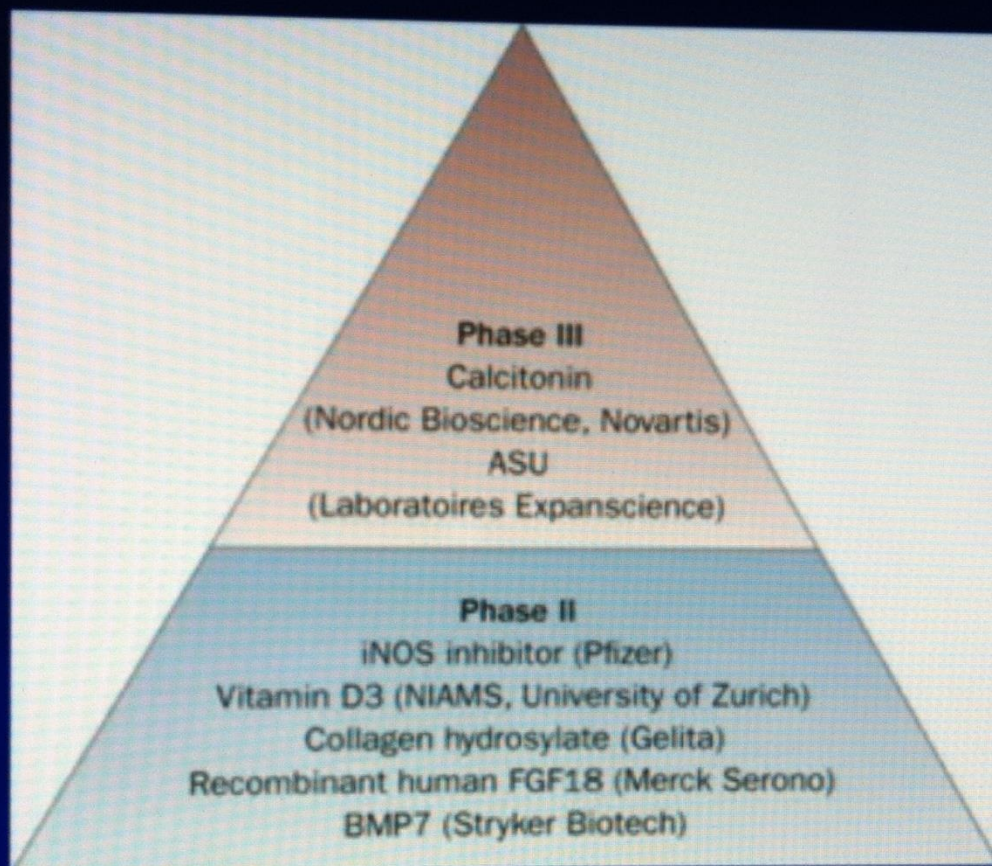


Figure 2 DMOADs that are currently in phase II and phase III trials in OA



Hunter, D. J. (2010) Pharmacologic therapy for osteoarthritis—the era of disease modification
Nat. Rev. Rheumatol. doi:10.1038/nrrheum.2010.178

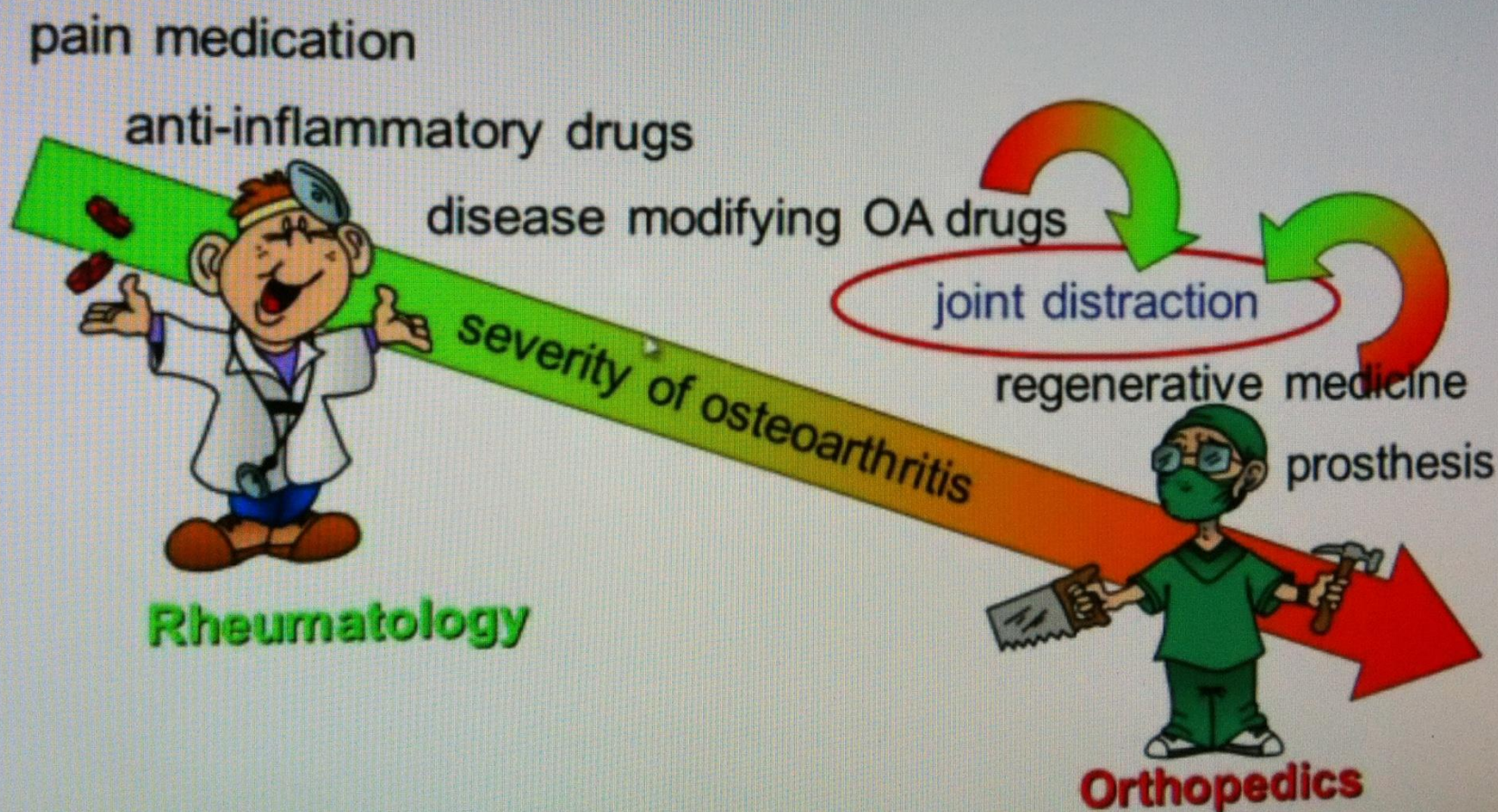
**“Doctors pour drugs of which they
know little to cure diseases of
which they know less into human
beings of whom they know
nothing”**

Voltaire

Integrating options



University Medical Center
Utrecht
Rheumatology & Clinical Immunology



Ευχαριστώ!

“The” face of osteoarthritis, “2011”

