

Υπάρχει τροποποιητική θεραπεία στην Οστεοαρθρίτιδα;

Η θέση της διασερεΐνης και του υαλουρονικού οξέος.



Δρ. Αχιλ. Ε. Γεωργιάδης
Ρευματολόγος
www.myoskeletiko.com



**Η Οστεοαρθρίτιδα είναι ένα σύνολο
διαφορετικών παθήσεων,
με κοινά κλινικοπαθολογικά ευρήματα,
που ξεκινούν (ίσως) από τον αρθρικό χόνδρο,
αλλά αφορούν όλα τα μέρη της άρθρωσης.**

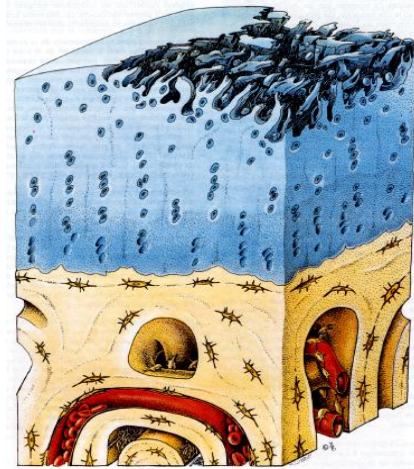
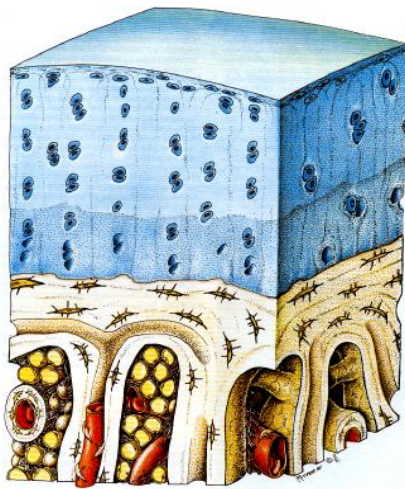


**Νόσος παγκοσμιοποιημένη
και αταξική!**

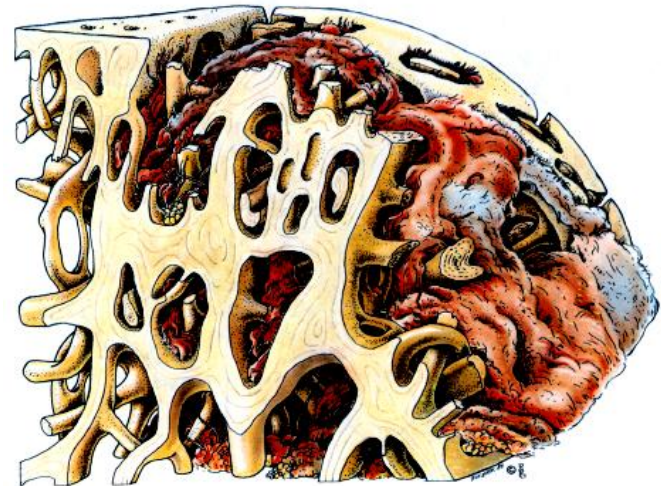
Οστεοαρθρίτιδα

Η νόσος του 21ου αιώνα

1990 = 1 στους 5 ανθρώπους
2020 = 1 στους 3 ανθρώπους



Η εξέλιξη της Οστεοαρθρίτιδας



**Υπάρχει τρόπος
να ανασταλεί η πορεία της;**



Αρθρικός Χόνδρος

Αντοχή μέχρι
200 ατμ.

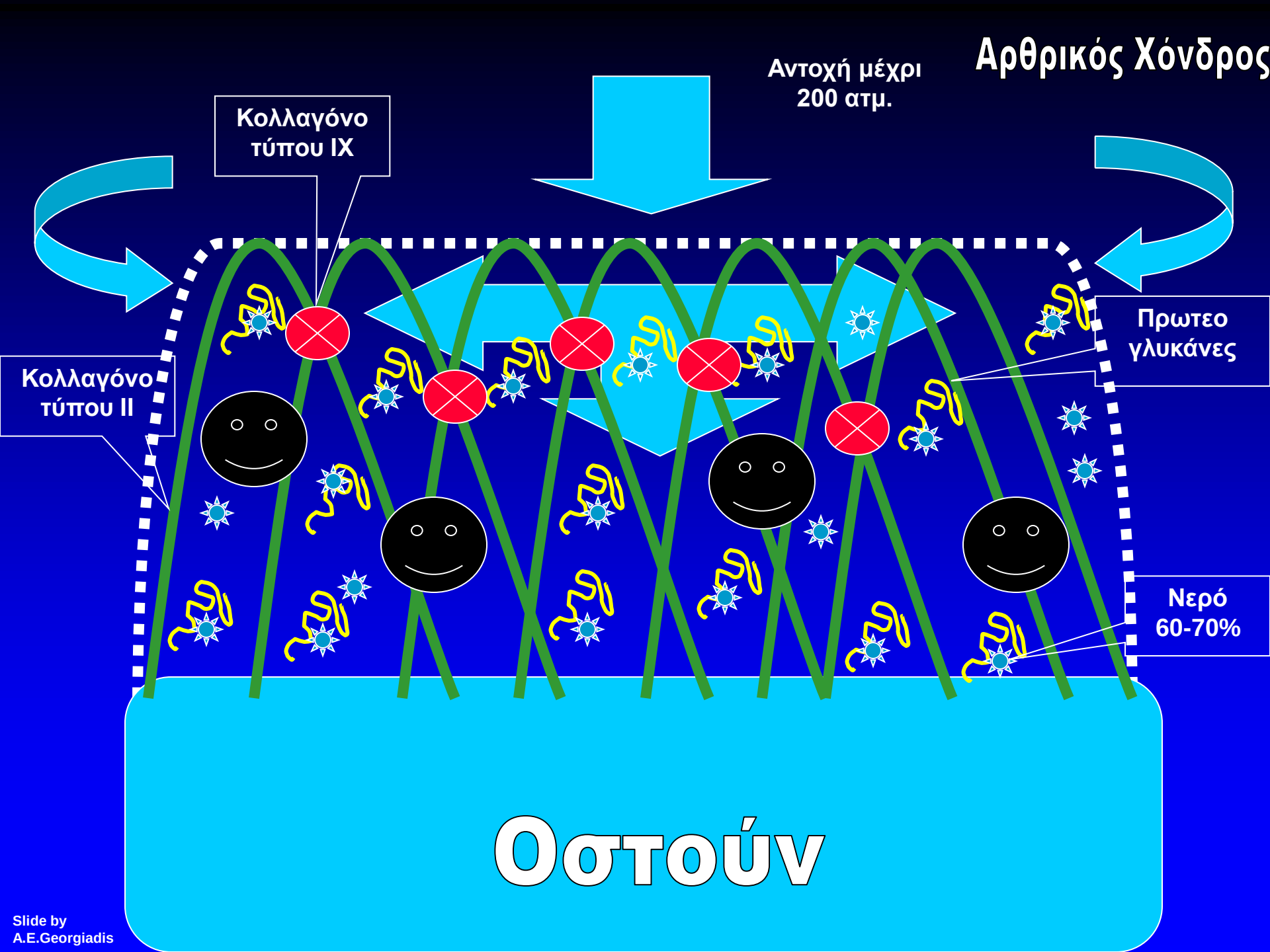
Κολλαγόνο
τύπου IX

Κολλαγόνο
τύπου II

Πρωτεο
γλυκάνες

Νερό
60-70%

Οστούν



A stylized illustration of a night sky. The background is dark blue. Several green arches, resembling hills or mountains, span the width of the image. Yellow wavy lines, similar to the ones in the first image, are scattered across the scene. Small blue stars with white outlines are also present. Four black circular smiley faces with white outlines are positioned at the bottom, appearing to look up at the sky. The entire scene is enclosed within a white dashed border.

60%

Οστούν

**Εξωγενείς
Παράγοντες**

**Ενδογενείς
Παράγοντες**

Χονδροκύτταρο



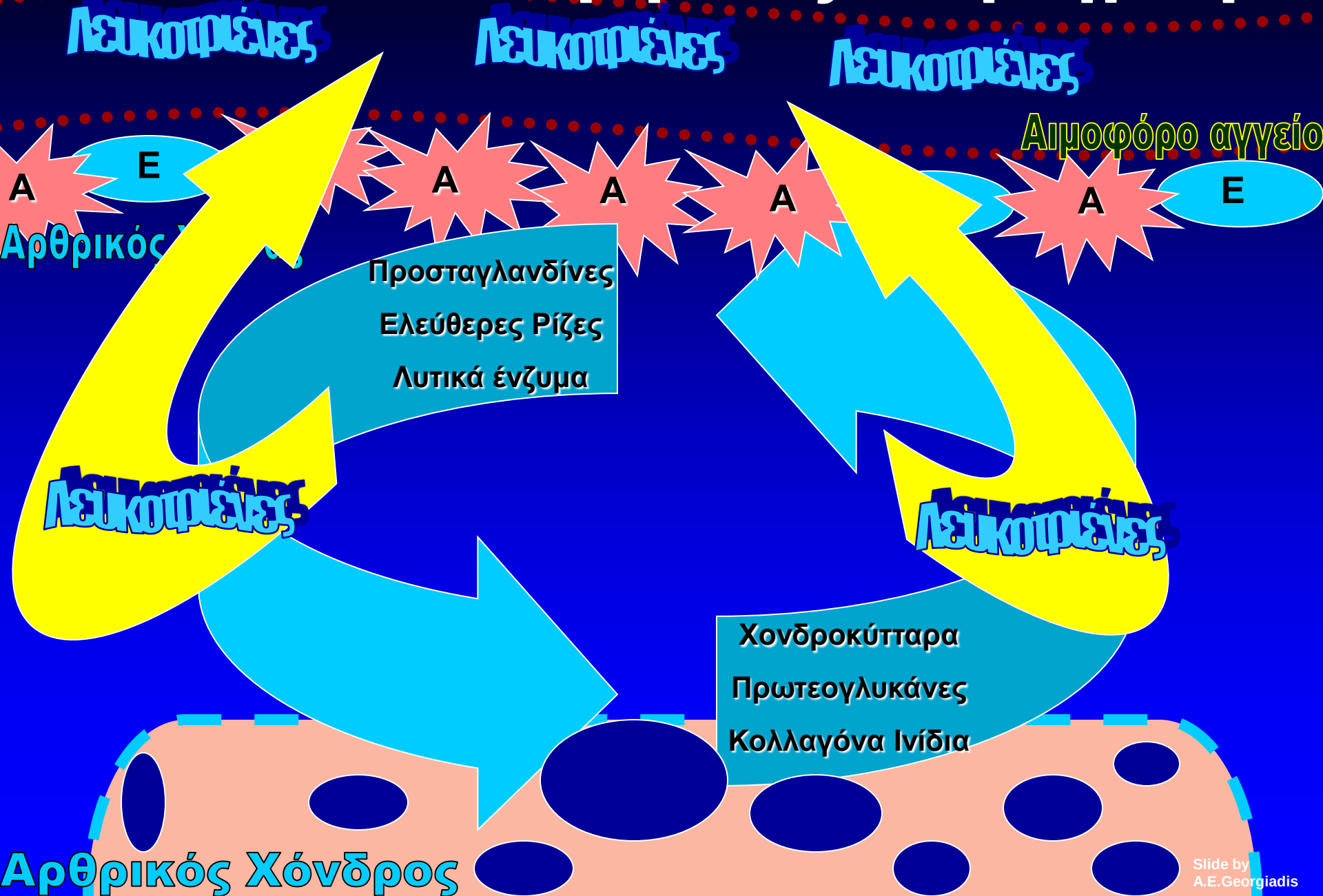
**Θετική
Αντίδραση**

**Αρνητική
Αντίδραση**

Θάνατος

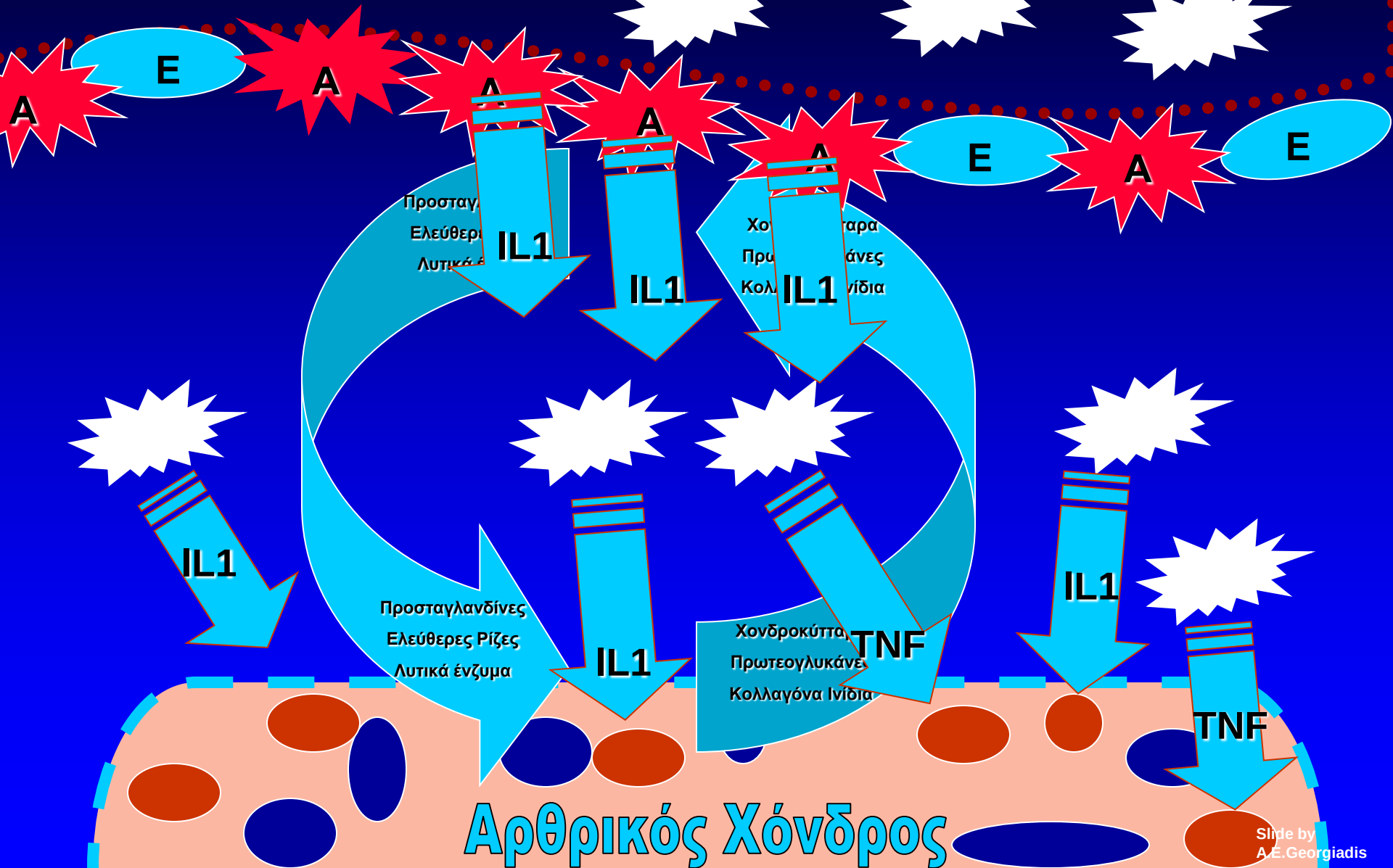


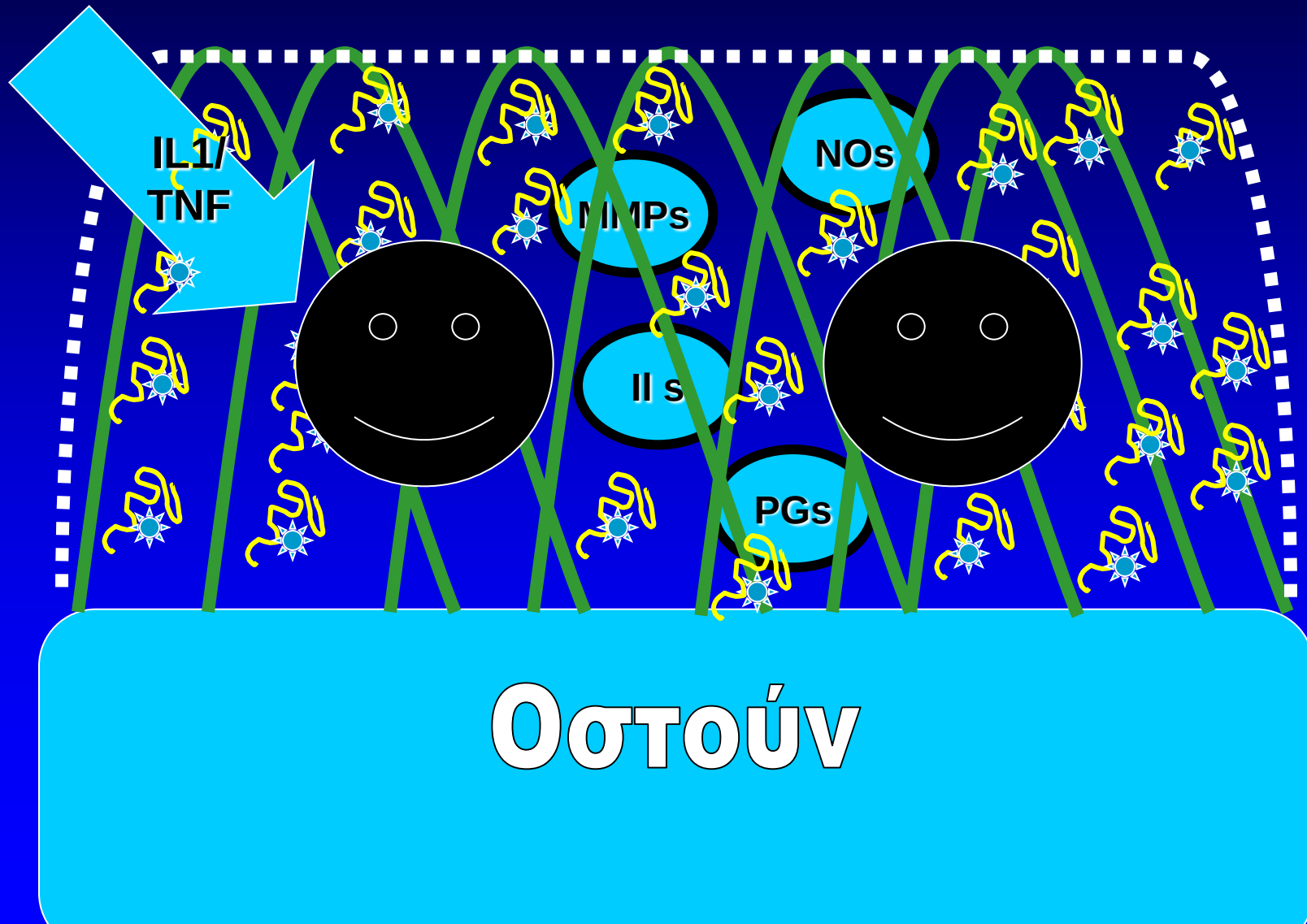
2ο Σταδιο Οστεοαρθρίτιδας = Η φλεγμονή



Λευκοκύτταλα

Αιμοφόρο αγγείο







Χρόνια Οστεοαρθρίτιδα γονάτων

Κλινική και ακτινολογική εικόνα



Στάδιο
I

Στάδιο
II

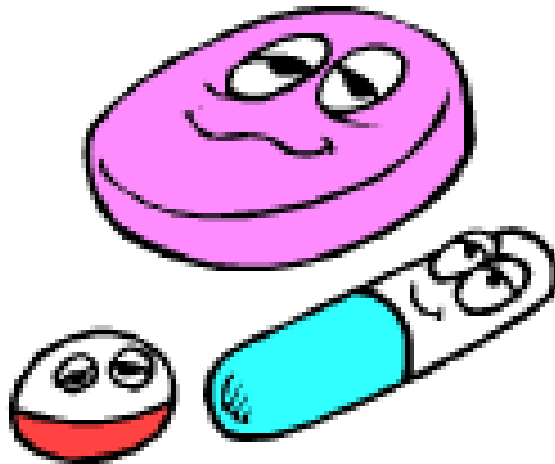
Στάδιο
III

Στάδιο
IV

Βασικές φλεγμονώδεις ουσίες που πρέπει να αντιμετωπισθούν θεραπευτικά

**Προσταγλανδίνες
Λευκοτριένες
Ιντερλευκίνη – 1
Παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF)
Μεταλλοπρωτεϊνάσες
Μονοξείδιο Αζώτου (NO)
Άλλες**

Αντιφλεγμονώδη Μη Στεροειδή Φάρμακα (ΜΣΑΦ)



Η δράση των ΜΣΑΦ στην Οστεοαρθρίτιδα

**Αναστέλλουν την παραγωγή
των Προσταγλανδινών
και διαθέτουν έντονη περιφερική
και κεντρική αναλγητική δράση**

**Αρα είναι φάρμακα για
την αντιμετώπιση της οξείας φάσης!**

Ερώτημα

**Μήπως όμως εάν τα χορηγούμε σε χρόνια βάση
μπορούνε να δράσουν σαν τροποποιητικά;**

Απάντηση

**Υπάρχουν εργασίες που δείχνουν ότι τα ΜΣΑΦ
σε χρόνια χρήση βλάπτουν τον αρθρικό χόνδρο (1),
άλλες ότι δεν έχουν καμμία επίδραση (1,2)
και άλλες ότι βελτιώνουν στην εξέλιξη της Οστεοαρθρίτιδας (3)**

**1.Reijman M, et al. Arthritis Rheum 2005; 52:3137-3142. 2. Ding C. Inflammation.
2002;26(3):139-42., 3. Barracchini A, et al., J Pharm Pharmacol.
1998;50(12):1417-23.**

Φάρμακα ειδικά για την αναστολή των Μεταλλοπρωτεϊνών

**Δοξυκυκλίνη
(Vibramycin)**



Yu L.P. et al., J Rheumatol. 18:1450,1991

Brandt KD. Why should we expect a structure-modifying osteoarthritis drug to relieve osteoarthritis pain. Ann Rheum Dis. 2011;70:1175-1177.

Απορρόφηση δυνάμεων από τα διάφορα μέρη της άρθρωσης



- 1. Αρθρικός χόνδρος = 3-5%**
- 2. Αρθρικός θύλακας και μαλακά μέρη = 35%**
- 3. Υποχόνδριο οστού = 60%**

Φάρμακα που επιδρούν στο υποκείμενο οστού

Διφωσφονικά Καλσιτονίνη Στρόντιο

Αποτελέσματα αλληλοσυγκρουόμενα



Spector T,D, et al., ACR Oct 2003, Orlando, Florida Abstract LB20

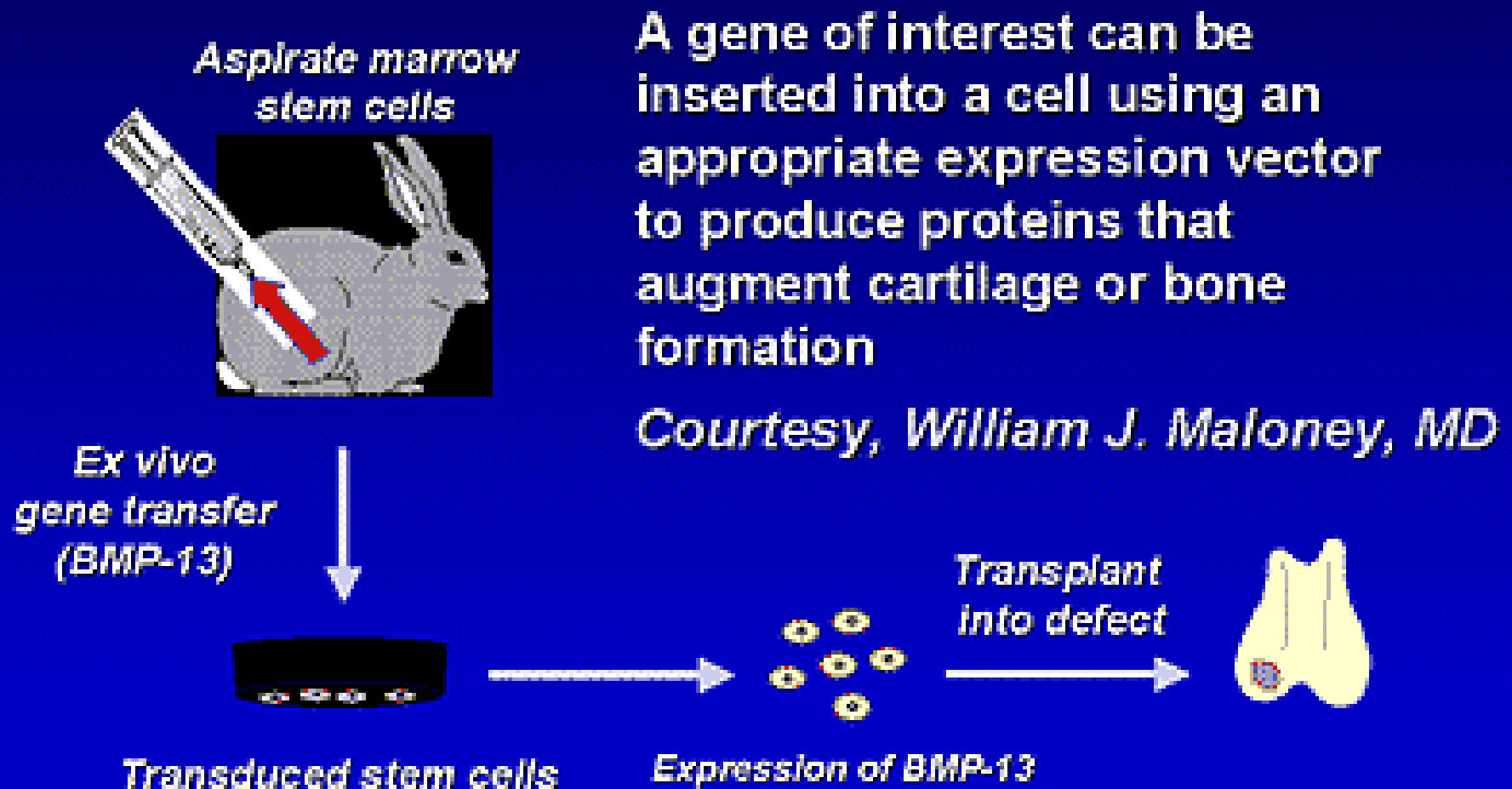
Bruyere O. et al. Ann. Rheum. Dis. 2008 Mar;67(3):335-9

Βιολογικοί Παράγοντες και Οστεοαρθρίτιδα

**Εχουν χρησιμοποιηθεί
για όλες σχεδόν τις νόσους
γιατί όχι και στην Οστεοαρθρίτιδα.**

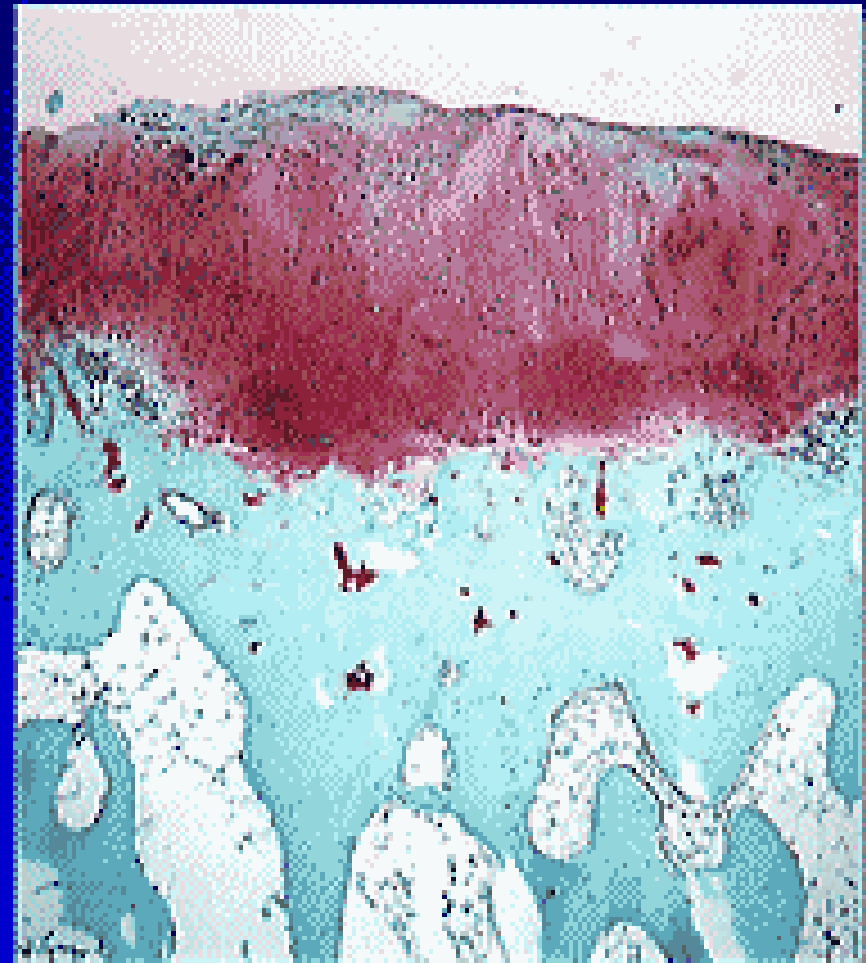
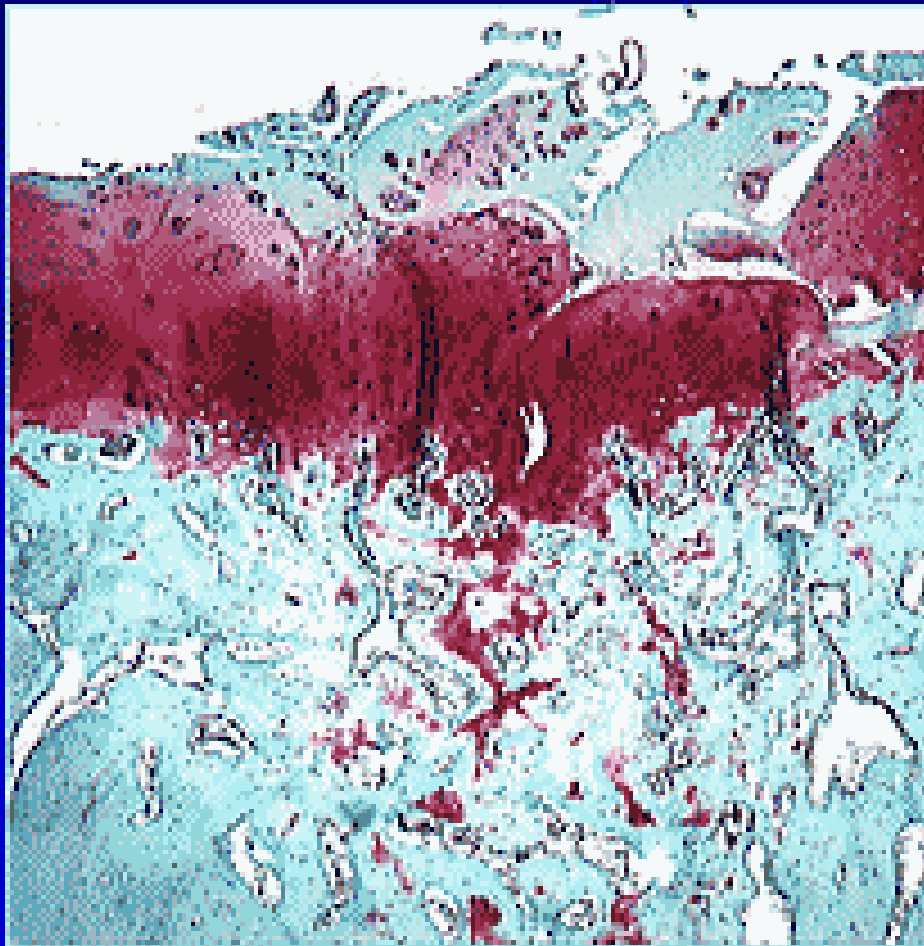
**Τα αποτελέσματα είναι αμφίβολα
ακόμη και για τις φλεγμονώδεις κρίσεις!**

Gene Therapy



**Αριστερά: Η βλάβη πριν την μεταμόσχευση των τροποποιημένων
χονδροκυττάρων**

Δεξιά: Η αποκατάσταση της βλάβης μετά την μεταμόσχευση



Στη θεραπεία της Οστεοαρθρίτιδας

**Χρειαζόμαστε ένα φάρμακο
που όχι μόνο
να αναστέλλει
την οξεία και χρόνια φλεγμονή,
αλλά και να ενισχύει
τη διαδικασία ανάπτυξης
του αρθρικού χόνδρου!**

Διασερνήνη



Aloe Vera



Στη θεραπεία της Οστεοαρθρίτιδας

**Βασικός υπεύθυνος
της χρονιότητας της φλεγμονής**

Η Ιντερλευκίνη - 1

Δράση της Ιντερλευκίνης -1 και του TNF στο χονδροκύτταρο

- Διεγείρουν την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνασών
- Διεγείρουν την παραγωγή ελευθέρων ριζών
- Αυξάνουν την παραγωγή προσταγλανδινών
- Μειώνουν την παραγωγή ινιδίων κολλαγόνου
- Μειώνουν την παραγωγή πρωτεογλυκανών
- Μειώνουν την παραγωγή αυξητικών παραγόντων

άρα

**Αυξάνουν τη βλάβη και
μειώνουν την επούλωση**

Η δράση της Διασερείνης στο χονδροκύτταρο

- Μειώνει την παραγωγή
Ιντερλευκίνης-1, TNF, NO, MMPs
και την απόπτωση των χονδροκυττάρων

- Αυξάνει την παραγωγή
κολλαγόνων ινιδίων, πρωτεογλυκανών
και παραγόντων ανάπτυξης

άρα

Μειώνει τη βλάβη και Αυξάνει την επούλωση

Boitin M. et al., Rev. Rhum. 60:S68-76,1993 , Pujol J.P.et al., Osteoarthritis Cart. 1,82, 1993, Felisaz N. et al., Osteoarthritis and Cartilage 7:255,1999

Cochrane Collaboration



Ανάλυση 7 μελετών από 1966-2004

**Η Διασερεΐνη
στην Οστεοαρθρίτιδα του Γόνατος
βελτιώνει τον πόνο συγκριτικά με το Placebo!**

Διασερεΐνη και οστεοαρθρίτιδα γόνατος

**Σε 168 τυχαιοποιημένους ασθενείς
με οστεοαρθρίτιδα των γονάτων
εδόθη διασερεΐνη ή εικονικό φάρμακο.**

**6 μήνες μετά οι ασθενείς αξιολογήθηκαν
ως προς την λειτουργικότητα -WOMAC-
($p < 0.0001$ συγκριτικά με τους μάρτυρες)
και ως προς τον πόνο
($p < 0.001$ συγκριτικά με τους μάρτυρες)**

**Pavelka K. et al. The efficacy and safety of diacerein in the treatment of
painful osteoarthritis of the knee Arthritis Rheum 2007 Dec;56(12):4055-64.**

Διασερεΐνη και οστεοαρθρίτιδα του ισχίου.

**Η Διασερεΐνη
έχει μελέτες διάρκειας 3 ετών
που δείχνουν ότι τροποποιεί την εξέλιξη της νόσου
προς το καλύτερο!**

Auleley G et al., Ann Rheum Dis. 2000 June; 59(6): 422–427

Dougados M, et al. ECHODIAH, Arthritis Rheum 2001;44:2539-47

Τροποποιητική δράση

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 44, No. 11, November 2001, pp 2539–2547
© 2001, American College of Rheumatology
Published by Wiley-Liss, Inc.

Evaluation of the Structure-Modifying Effects of Diacerein in Hip Osteoarthritis

ECHODIAH, a Three-Year, Placebo-Controlled Trial

Maxime Dougados,¹ Minh Nguyen,¹ Laurent Berdah,² Bernard Mazières,³ Eric Vignon,⁴
and Michel Lequesne,⁵ for the ECHODIAH Investigators Study Group

Objective. To evaluate the ability of diacerein, an interleukin-1 β inhibitor, to slow the progressive decrease in joint space width observed in patients with hip osteoarthritis (OA).

Methods. In this randomized, double-blind,

versus 62.3% [$P = 0.007$], respectively). In those patients who completed 3 years of treatment, the rate of joint space narrowing was significantly lower with diacerein (mean $\pm$ SD 0.18 ± 0.25 mm/year versus 0.23 ± 0.23 mm/year with placebo; $P = 0.042$). Diacerein had

Πολυκεντρική, προοπτική, διπλά – τυφλή μελέτη, 3 έτη 490 ασθενείς με συμπτωματική ΟΑ ισχίου

Ελεγχος τροποποιητικής δράσης

1) Ακτινογραφία κάθε χρόνο σε όρθια θέση

**2) Στο τέλος της μελέτης μέτρηση του μεσαρθρίου διαστήματος
($\leq 0,5\text{mm}$)**



Αποτελέσματα

Συμπτωματική δράση

**Στατιστικά σημαντική υπεροχή της Διασερεΐνης
σε σχέση με το Placebo
στη μείωση του πόνου ($p=0,063$)
στη βελτίωση του δείκτη Lequesne ($p<0,05$)**

Τροποποιητική δράση στο τέλος της 3ετίας (507 ασθενείς)

**Ποσοστό ασθενών με στένωση του μεσαρθρίου(>0,5 mm)
Placebo 62,3%, Διασερεΐνη 47,3% (p=0,007)**

**Ετήσιος ρυθμός στένωσης του μεσάρθριου διαστήματος
Διασερεΐνη 0,18 ($\pm 0,25$) vs Placebo 0,23 ($\pm 0,23$) (p=0,04)
Κέρδος διατήρησης του αρθρικού χόνδρου 22%**

**Ολική αρθροπλαστική
Placebo 19,8% Διασερεΐνη 14,5%**

Διασερεΐνη και οστεοαρθρίτιδα των χειρών.

**Πολυκεντρική μελέτη. Συμμετείχαν 30 γιατροί
από 5 ελληνικές πόλεις**

**477 γυναίκες ασθενείς
έλαβαν Διασερεΐνη για 4 μήνες**

**Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι συγκριτικά
με την αρχή της θεραπείας
η λειτουργικότητά τους βελτιώθηκε ($p < 0,005$)
και η κατανάλωση των ΜΣΑΦ που ελάμβαναν μειώθηκε ($p < 0,001$)**

Georgiadis AE et al., Osteoarthritis of the fingers.
Evaluation of a 4 months treatment with Diacerein (Verboril)
Annals of the Rheumatic Diseases, 60:226,2001

Μελέτες δημοσιευμένες στους ιστοτόπους

Medline, Embase, Cinahl, Chemical Abstracts, Cochrane and Web of Science

Σύνολο μελετών 7, σύνολο ασθενών 1543

Συμπεράσματα

**Η Διασερεΐνη αποτελεί μια εναλλακτική θεραπεία,
για ασθενείς που πάσχουν από οστεοαρθρίτιδα,
και δεν μπορούν να λάβουν ΜΣΑΦ ή παρακεταμόλη
λόγω ανεπιθυμήτων ενεργειών ή μη αποτελεσματικότητας!**

Bartels EM, Bliddal H, Schandorff PK, Altman RD, Zhang W, Christensen R, Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Osteoarthritis Cartilage 2010 Mar;18(3):289-96. Epub 2009 Oct 14.

Σύσταση της χορήγησης Διασερεΐνης στην Οστεοαρθρίτιδα από την EULAR την OARSI και την ESCEO

EULAR: European League Against Rheumatism

OARSI: Osteoarthritis Research Society International

**ESCEO: The European Society for Clinical and Economic Aspects of
Osteoporosis and Oste**

Jordan M et al. Ann Rheum Dis 2003; 62: 1145-1155, Zhang W et al. Ann Rheum Dis 2005; 64:669-681, Zhang W et al. Osteoarthritis Cartilage 2010; 18: 476-499, Bruyère O et al. BMC Musculoskeletal disorders 2008; 9: 65, Fidelix TSA et al. Cochrane Database Syst Rev 2006 ; 1 :1-59

Θειϊκή Γλυκοζαμίνη, και Χονδροϊτίνη



Διασερεΐνη έναντι Γλυκοζαμίνης

**Συγκριτικά αποτελέσματα σε επίμυες
που έλαβαν Διασερεΐνη ή Γλυκοζαμίνη για 3 μήνες
μετά από χειρουργική επέμβαση
στο 1 από τα δύο γόνατα.**

Αποτελέσματα

**Παρόλο που τα ιστολογικά ευρήματα δεν διέφεραν
η λειτουργικότητα των γονάτων των επίμυων
που έλαβαν Διασερεΐνη ήταν πολύ καλύτερη.**

Rezente MU et al., Diacerhein versus glucosamine in a rat model
of osteoarthritis. [Clinics \(Sao Paulo\)](#). 2006 Oct;61(5):461-6.

British Medical Journal

Sept 2010

**Μεταανάλυση 10 τυχαιοποιημένων μελετών
3803 ασθενείς με ΟΑ γονάτων ή Ισχίου
ελάμβαναν γλυκοζαμίνη ή/και χονδροϊτίνη
από 1 έως 36 μήνες.**

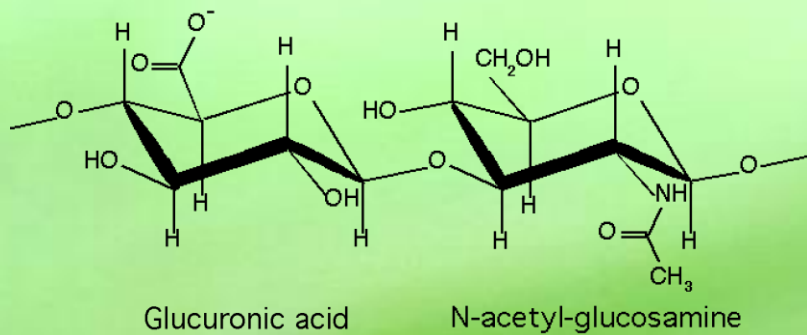
**Κανένα θετικό αποτέλεσμα
ούτε στην λειτουργικότητα, ούτε στην ακτινογραφία!!!!**

Wandel S et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: Network meta-analysis. BMJ 2010 Sep 16; 341:c4675.

**Αφού το φάρμακα
(Γλυκοζαμίνη ή/και Χονδροϊτίνη)
δεν έχουν παρενέργειες
ο ασθενής μπορεί να τα λαμβάνει
εάν νομίζει ότι του κάνουν καλό,
αρκεί το κράτος να μην πληρώνει για αυτά!**

Γεωργιάδης Αχιλ., Είναι η γλυκοζαμίνη αποτελεσματική στη θεραπεία της
οστεαρθρίτιδας ή δρα σαν placebo;.

www.myoskeletiko.com, Άρθρα συνεργατών. 25-4-2011



Γεωργιάδης Α., Τα μυστικά του υαλουρονικού οξέος: Ελιξήριο νεότητας ή απάτη;
[www. myoskeletiko.com](http://www.myoskeletiko.com), Άρθρα συνεργατών 25-3-2011

Η ενδαρθρική χορήγηση Υαλουρονικού οξέος



Το Υαλουρονικό οξύ στην Οστεοαρθρίτιδα

Το Υαλουρονικό Οξύ σε φυσιολογική άρθρωση:

1. Ενυδατώνει
2. Λιπαίνει
3. **Θεραπεύει**
4. **Υποκατάσταση**
5. Ενισχύει την άμυνα της άρθρωσης

Το Υαλουρονικό Οξύ σε Οστεοαρθρίτιδα:

1. Μειώνεται η πυκνότητά του
2. **Μειώνεται το**
3. Μειώνεται η παραγωγή του

Αρα δεν προστατεύει την άρθρωση

Η ενδαρθρική χορήγηση Νατριούχου Υαλουρονικού Οξέος (Hyalart)

**Προκαλεί διέγερση
των Β κυττάρων του Αρθρικού Υμένα,
προς παραγωγή φυσιολογικού Υαλουρονικού Οξέος,
με αποτέλεσμα την επιμήκυνση του
χρόνου δράσης του
μόνο όταν το MB είναι 500-750 KDa**

Κλινική αξιολόγηση της ενδοαρθρικής χορήγησης νατριούχου Υαλουρονικού Οξέος (Hyalart) στην οστεοαρθρίτιδα

**Αποδείχθηκε αποτελεσματικότερο του Placebo,
σε 6μηνη, διπλή τυφλή πολυκεντρική μελέτη στις ΗΠΑ (n=495)**

**Το 68% των ασθενών (71/105) παρουσίαζαν
βελτίωση του πόνου ακόμη και 4,5 μήνες μετά την θεραπεία,**

**Η αποτελεσματικότητά του στον πόνο
είναι συγκρίσιμη με αυτή της Ναπροξένης (1000mg/ημ)**

**Κλινική αξιολόγηση
της ενδαρθρικής χορήγησης
νατριούχου Υαλουρονικού Οξέος (Hyalart)
στην οστεοαρθρίτιδα
(Μετα-αναλύσεις 33 μελετών)**

**Αποδείχθηκε αποτελεσματικότερο του Placebo.
Σταθερή βελτίωση του πόνου.**

Lo GH, et al. *Jama* 2003;290(23):3115-21.

Modawal A, et al. *J Fam Pract*

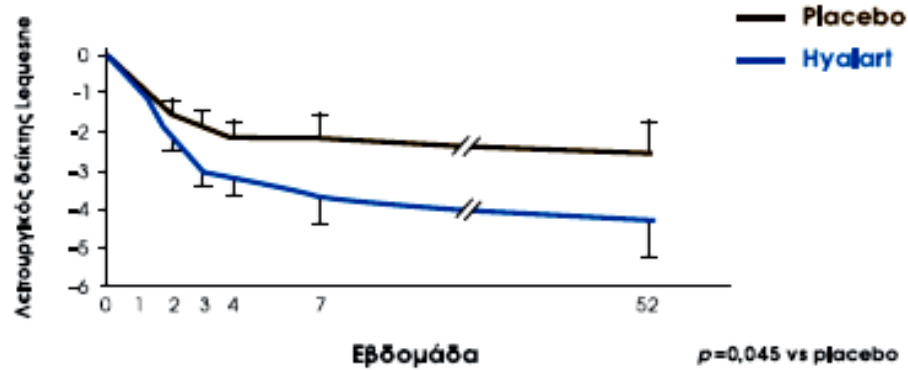
Cochrane Collaboration

**Σε σύγκριση
με την ενδοαρθρική έγχυση κορτιζόνης,
μετά από 1 μήνα
τα κλινικά αποτελέσματα είναι καλύτερα
και διαρκούν τουλάχιστον 6 μήνες**



78 μελέτες

Λειτουργικότητα



Πόνος



Dougados M. et al., Osteoarthritis and cartilage 1993,1,97-103,
Kotz R. and Kolartz G. Am J Orthopedics 1999;XXVIII (11S):5-7

Εχει δράση τροποποιητικού το Υαλουρονικό Οξύ στην Οστεοαρθρίτιδα;

**Pham T, et al. Ann Rheum Dis 2004;63(12):1611-7,
Jubb RW, et al. Int J Clin Pract 2003;57(6):467-74**

Επιβραδύνει τη μείωση του μεσάρθριου διαστήματος⁷



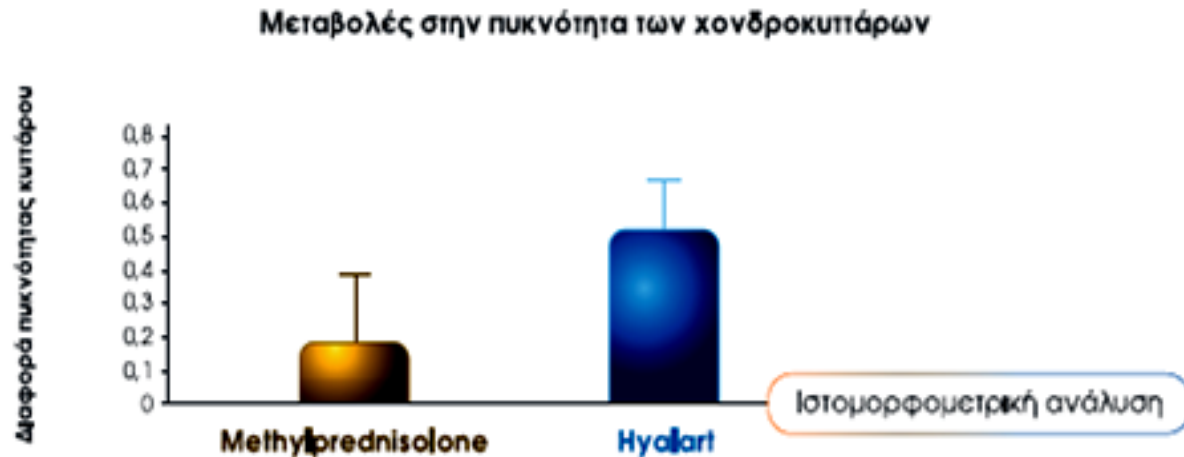
Πολύ μικρότερες μεταβολές παρουσιάζονται στο μεσάρθριο διάστημα, χορηγώντας επαναλαμβανόμενους κύκλους θεραπείας με Hyalart, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη δωδεκάμηνης διάρκειας

Επιβραδύνει την εξέλιξη των βλαβών του αρθρικού χόνδρου⁵



Πολύ μικρότερες μεταβολές παρουσιάζονται στην βαρύτητα της βλάβης του αρθρικού χόνδρου, χορηγώντας επαναλαμβανόμενους κύκλους θεραπείας με Hyalart, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη δωδεκάμηνης διάρκειας μετά από αρθροσκοπική εκτίμηση.

Τονώνει την οστική επανορθωτική διαδικασία⁶



Πολύ μικρότερες μεταβολές παρουσιάζονται στην πυκνότητα των χονδροκυττάρων, χορηγώντας επαναλαμβανόμενους κύκλους θεραπείας με Hyalart συγκριτικά με την μεθυλοπρεζινολόλη, σε μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη εξάμηνης διάρκειας

**Αρα το υαλουρονικό οξύ
έχει αρκετά στοιχεία
που μπορούν να το χαρακτηρίσουν
σαν τροποποιητική θεραπεία**

Τελικό συμπέρασμα

**Για να χαρακτηρίσουμε κάποιο φάρμακο
τροποποιητικό της ΟΑ, θα πρέπει:**

- 1) Να λύσουμε το πρόβλημα
της ετερογένειας της νόσου και**
- 2) Να βρούμε ένα αξιόπιστο δείκτη
της εξέλιξης της νόσου**

Μέχρι τότε

**Σε κάθε κρίση Οστεοαρθρίτιδας
δίνουμε ταυτόχρονα ΜΣΑΦ και Διασερεΐνη.
Μετά τον έλεγχο της κρίσης σταματάμε τα ΜΣΑΦ
και συνεχίζουμε τα άλλα
για 3 χρόνια χωρίς διακοπές!**

**Σε χρόνιες περιπτώσεις
Οστεοαρθρίτιδας Γονάτων
εκτελούμε και ενδοαρθρικές εγχύσεις υαλουρονικού
μια φορά τον χρόνο
για πολλά χρόνια!**



**Η θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας
θέλει υπομονή και επιμονή!**

Ευχαριστώ πολύ
για τη προσοχή σας !!!



