



Società Italiana di
Gerontologia e
Geriatría

RELAZIONE PRESENTATA IN OCCASIONE DEL 49° CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA
DI GERONTOLOGIA E GERIATRIA
FIRENZE, 3-7 NOVEMBRE 2004

Nuove strategie terapeutiche per rallentare la progressione del danno artrosico

New therapies for osteoarthritis: the structure modifying drugs

A. FIORAVANTI, G. LEO, M. FABBRONI, M. GALGANI

Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Immunologiche, Sezione di Reumatologia, Università di Siena

The treatment of Osteoarthritis (OA) is today aimed at controlling symptoms as well as at preventing or retarding progression of structural modifications involving joint tissues (cartilage, bone, synovium, ligaments and muscles). To this purpose the academia and pharmaceutical industry have developed a novel category of drugs defined in the past as chondroprotective agents which are now called Structure Modifying Drugs in OA.

Several pharmacological agents are currently being studied as structure modifying drugs. These drugs range from empirical compounds to specific inhibitors of metalloproteinases or cytokines.

Several compounds have shown symptomatic and structural activity in OA. So far the most compelling evidence of a potential for inhibiting the progression of OA is obtained with glucosamine sulphate, while some hints also suggest that chondroitin sulphate, diacerein, avocado/soybean unsaponifiables and intra-articular hyaluronic acid could be in the same indications.

As regards the molecules currently in use, it is necessary to clarify which clinical and radiological stages should be selected for administration of a disease modifying therapy, which are its most appropriate administration modalities and schedules, which are the most effective and best tolerated drugs, and the time required for a good clinical response to be obtained.

Key words: Osteoarthritis • Chondroprotective agents • Structure modifying drugs

Introduzione

L'Osteoartrosi (OA) costituisce l'evenienza più frequente nella pratica reumatologica; la sua diffusione è destinata ad aumentare in rapporto al graduale allungarsi della durata media della vita¹. Tale patologia riveste, pertanto, un notevole significato medico-sociale, potendo determinare nella sua evoluzione deformazioni articolari tali da condurre ad una precoce invalidità, soprattutto quando colpisce alcune sedi come l'anca ed il ginocchio.

Nella concezione più attuale l'OA viene nettamente distinta dal fisiologico invecchiamento della cartilagine articolare e definita come una vera e propria malattia

il cui *primum movens* è stato individuato in un'alterazione metabolica del condrocita². In seguito ad insulti di varia natura, questa cellula va incontro ad una sofferenza cui segue un'alterata sintesi qualitativa e quantitativa dei componenti la matrice cartilaginea (collagene e proteoglicani) e la liberazione di una serie di mediatori ad attività condrolesiva (enzimi, citochine e sostanze proflogogene) (Tab. I). Le conseguenti lesioni cartilaginee determinano la dismissione di detriti nella cavità articolare che

stimolano la reazione flogistica sinoviale ed un'ulteriore produzione di sostanze infiammatorie ed enzimi catabolici (Fig. 1).

La scoperta dei meccanismi biochimici e delle sequenze patogenetiche che caratterizzano l'OA ha indotto alla ricerca di nuove vie farmacologiche potenzialmente in grado di arrestare l'iter evolutivo della malattia. L'obiettivo attuale è quello di individuare sostanze idonee a favorire i processi riparativi e/o a bloccare i fenomeni distruttivi carti-

Tab. I. Enzimi, citochine ed altre sostanze ad azione condrolesiva.

- Metalloproteasi (collagenasi, gelatinasi, elastasi, stromalisina, aggrecanasi)
- Attivatori del plasminogeno (t-PA, u-PA), Plasmino
- Catepsine B e D
- Arisolfatasi
- Prostaglandina E2
- Specie reattive dell'ossigeno
- Sostanza P
- IL-1, IL-6, IL-17
- TNF α

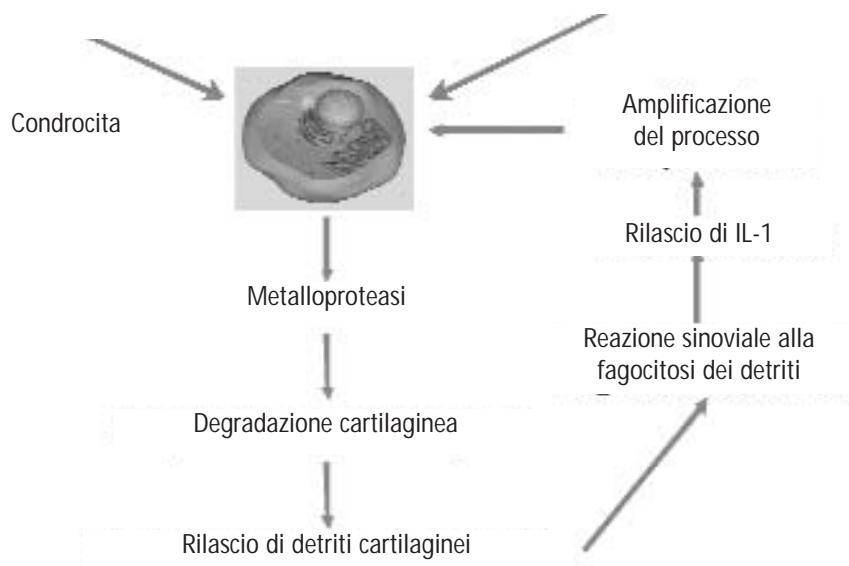
Fig. 1. Patogenesi dell'OA⁷⁶.

Sollecitazioni biomeccaniche eccessive su una cartilagine normale

- macrotrauma
- microtraumi ripetuti (attività lavorative, sport)
- eccesso ponderale
- malallineamento articolare

Sollecitazioni biomeccaniche normali agiscono su una cartilagine anormale

- anomalie del collagene
- alterazione intrinseca del condrocita



laginei; tali farmaci vengono definiti come condroprotettori o farmaci di fondo per l'OA³.

Farmaci di fondo e condroprotettori: definizione e classificazione

Uno dei problemi da affrontare quando si parla di terapia di base dell'OA è quello di tipo semantico ed in particolare, deve essere chiaramente definito il concetto di condroprotettore e di farmaco di fondo. Con il termine di condroprotettore si indicano tutte quelle sostanze capaci di intervenire a livello dei processi metabolici cartilaginei; si può pertanto definire condroprotettore qualsiasi farmaco in grado di:

- stimolare la sintesi dei proteoglicani e del collagene;
- conservare le condizioni di vitalità dei condrociti;
- inibire i processi degradativi cartilaginei;
- mantenere inalterate le caratteristiche del liquido sinoviale.

Questa definizione poggia su due punti fondamentali: l'obiettivo anatomico, rappresentato essenzialmente dalla cartilagine articolare, ed il meccanismo d'azione valutabile attraverso test preclinici.

Tuttavia l'OA non è una patologia della sola cartilagine articolare, ma dell'intera struttura articolare (cartilagine, osso subcondrale, sinovia, capsula e altri tessuti periarticolari). Inoltre il termine di terapia di fondo per l'OA, o terapia modificante l'evoluzione della patologia deve far riferimento ad un parametro essenziale quale quello di tipo clinico. In termini pratici, dunque, la qualifica di terapia di fondo può essere attribuita ad una molecola soltanto dopo che idonee sperimentazioni nell'uomo avranno evidenziato la sua capacità di arrestare o quanto meno di ritardare l'evoluzione clinico-radiologica della patologia. Un condroprotettore potrà quindi essere inserito nella categoria dei farmaci di fondo dopo appropriate valutazioni cliniche e validate documentazioni strumentali.

La necessità di uniformare la terminologia in uso e di far chiarezza sugli obiettivi e sul significato delle terapie utilizzate nell'OA hanno indotto la "Osteoarthritis Research Society" (OARS) nel 1994 a proporre una nuova classificazione e una nuova semantica di questi farmaci⁴. I farmaci utilizzabili nell'OA sono stati allora distinti in tre categorie:

1) *Symptom Modifying OA Drugs* (SMOADs) (farmaci ad azione sintomatica rapida) tra cui veni-

vano inclusi gli analgesici e i farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS);

2) *Symptomatic Slow Acting Drugs for OA* (SySADOA) (farmaci ad azione lenta), ovvero tutte quelle sostanze che, somministrate per via orale, parenterale o intrarticolare, sono in grado di determinare una riduzione della sintomatologia clinica in tempi più o meno lunghi e comunque con modalità e cronologia nettamente distinte da quelle degli analgesici e dei FANS. Nell'ambito dei SySADOA venivano considerati farmaci come la glucosamina solfato, il condroitin solfato, la diacereina, gli estratti di soia ed avocado e l'acido ialuronico;

3) *Disease Modifying OA Drugs* (DMOADs) (farmaci modificanti l'evoluzione dell'OA o farmaci di fondo). Sulla base delle evidenze scientifiche allora disponibili si riteneva che non vi fosse alcun farmaco meritevole di tale qualifica.

Nel 1996 la classificazione dei farmaci per l'OA è stata ulteriormente semplificata individuando due categorie, quella dei *Symptom Modifying Drugs for OA* e quella degli *Structure Modifying Drugs for OA*⁵. Al primo gruppo appartengono tutti i farmaci sintomatici, a rapida e a lenta azione, al secondo i farmaci che possono determinare modificazioni morfologico-strutturali.

Il termine di *Structure Modifying Drugs for OA* (farmaci ad attività strutturale) sostituisce quello ormai obsoleto di condroprotettore e viene riconosciuto dalla comunità scientifica internazionale come sinonimo di terapia di fondo per l'OA.

Possibili farmaci ad attività strutturale per l'osteoartrosi

Vengono attualmente indicati come possibili farmaci con attività strutturale per l'OA: il condroitin solfato, la glucosamina solfato, la diacereina, gli estratti di soia ed avocado e l'acido ialuronico (quest'ultimo per uso solo intrarticolare)⁶.

Il ricorso a tali terapie si rivela utile solo nelle fasi iniziali della malattia, quando ancora esiste un tessuto cartilagineo in grado di attuare una risposta di tipo riparativo.

Considerando la cronicità dell'OA e lo scopo per cui queste sostanze vengono somministrate appare logico che il trattamento debba essere protratto nel tempo (anni) ed attuato con modalità diverse da quelle seguite per i farmaci della terapia sintomatica.

CONDROITIN SOLFATO

Il condroitin solfato (CHS), oltre a fornire nuovo substrato per la biosintesi dei proteoglicani, si oppone ai processi condrolitici ed è dotato di proprietà antiflogistiche indipendenti dall'inibizione della sintesi delle prostaglandine (Tab II)⁷⁻¹¹.

Gli studi di farmacocinetica nell'animale e nell'uomo hanno dimostrato che il CHS marcato, dopo somministrazione orale, viene assorbito come composto ad alto peso molecolare e come mono-, oligo- e polisaccaridi, derivanti dalla depolimerizzazione della stessa molecola¹²⁻¹³. L'accumulo preferenziale avviene nelle cartilagini articolari, nel liquido sinoviale e nei dischi intervertebrali.

Il dosaggio giornaliero minimo efficace è di 800 mg/die per os. Non esistono schemi standardizzati di trattamento; in linea generale per la via orale si consigliano cicli della durata di 2-3 mesi da ripetere 2-3 volte nell'arco di un anno. La somministrazione parenterale risulta più difficile da praticare in maniera continuativa e viene pertanto utilizzata soprattutto come terapia iniziale per un periodo di 1-2 settimane seguita poi dalla somministrazione orale. Gli studi clinici hanno evidenziato una buona efficacia della molecola; la riduzione della sintomatologia algica ed il miglioramento funzionale compaiono in genere dopo 1-2 settimane dall'inizio della terapia e persistono anche dopo l'interruzione del trattamento per un periodo variabile di alcune settimane¹⁴. Una recente valutazione controllata condotta ad 1 anno in pazienti con gonartrosi sembra accreditare il CHS come possibile farmaco ad attività strutturale vista la sua capacità di ridurre l'evoluzione radiologica della malattia¹⁵.

GLUCOSAMINA SOLFATO

La glucosamina è una molecola di sintesi che presenta analogie strutturali con l'aminozucchero naturale che forma le catene dei glicosaminoglicani cartilaginei e rappresenta il substrato preferenziale per la biosintesi dei proteoglicani¹⁶. Gli studi pre-clinici hanno mostrato la capacità della sostanza di

stimolare l'anabolismo condrocitario e di inibire i principali mediatori del danno cartilagineo¹⁷⁻¹⁹ (Tab III). In modelli animali di OA la glucosamina solfato (GS) riduce la gravità delle lesioni istologiche cartilaginee e l'entità della flogosi sinoviale²⁰ (Tab III).

Molte delle azioni svolte dalla GS sono spiegabili sulla base della sua capacità di inibire l'attivazione del fattore nucleare NFκB indotta dall'interleuchina-1 e di conseguenza la trascrizione di numerosi geni che regolano la sintesi di citochine, chemochine, molecole di adesione ed enzimi (COX₂, nitrossido sintetasi inducibile, metalloproteasi) responsabili della flogosi sinoviale e della distruzione cartilaginea in corso di OA²¹.

Il solfato inorganico fornito dalla GS ha un ruolo essenziale nella regolazione della biosintesi dei proteoglicani e dei glicosaminoglicani cartilaginei²². Le caratteristiche fisico-chimiche della molecola, tra cui la struttura monomerica a basso peso molecolare e il valore di pKa di 6,91 a 37 °C, assicurano un favorevole profilo farmacocinetico con una buona biodisponibilità anche dopo somministrazione orale²³.

La GS è disponibile per uso clinico in soluzioni iniettabili per via i.m. (fiale da 3 ml contenenti 400 mg di GS) e per via orale (confetti da 250 mg e polvere solubile da 1.500 mg).

Vari studi clinici condotti a breve e a medio termine hanno dimostrato l'efficacia sintomatica della molecola associata ad un ottimo profilo di tollerabilità²⁴⁻²⁷.

L'aspetto più interessante relativo a questo farmaco è rappresentato comunque dal suo effetto strutturale chiaramente evidenziato in due studi clinici a lungo termine, della durata di tre anni condotti in pazienti con OA del ginocchio²⁸⁻²⁹. L'azione di fondo della GS è stata valutata rispetto a quella di un

Tab. II. Azioni del condroitinsolfato.

Integrazione nel pool dei glicosaminoglicani endogeni
Stimolazione della sintesi dei proteoglicani
Inibizione della collagenasi condrocitaria e dell'elastasi leucocitaria
Inibizione degli effetti dell'IL-1
Riduzione apoptosi condrocitaria
Protezione nell'OA sperimentalmente indotta
Azione antiflogistica

Tab. III. Azioni della glucosamina solfato.

Stimolazione della sintesi dei proteoglicani e dell'mRNA dell'ag-grecano
Incremento della produzione di protein chinasi C
Incremento dell'adesività dei condrociti alla fibronectina
Inibizione del release delle metalloproteasi (aggrecanasi, stromal-lisina)
Riduzione dell'attività della collagenasi
Inibizione degli effetti dell'IL-1
Inibizione della produzione dei radicali superossido
Inibizione della sintesi del Nitrossido
Inibizione dell'evoluzione delle lesioni cartilaginee in modelli di artrosi animale

trattamento con placebo attraverso la misura dell'ampiezza della rima articolare femoro-tibiale mediale. Entrambi questi studi hanno evidenziato la capacità della GS di prevenire la lenta e progressiva riduzione dello spazio articolare che si verificava in maniera naturale nel gruppo in trattamento con placebo. Tale effetto di tipo strutturale è imputabile alle azioni della molecola sul metabolismo cartilagineo e sui mediatori della condrolisi. Diverse rivalutazioni di questi due studi hanno confermato l'attività di fondo di GS, particolarmente nella donna in post-menopausa e in pazienti con OA ad alto *turnover* cartilagineo³⁰⁻³².

Anche negli studi a lungo termine la GS ha dimostrato di possedere accanto ad una buona efficacia un ottimo profilo di tollerabilità.

DIACEREINA

La diacereina (DAR) è il diacetossi-derivato della reina, alcaloide della senna a struttura antrachinonica, che costituisce il principio attivo del farmaco poiché la DAR non appena assorbita si converte rapidamente e totalmente in reina. Quest'ultima, oltre a possedere un effetto stimolante sulla motilità intestinale, è dotata di proprietà antiflogistiche e condroprotettive (Tab. IV)³³⁻⁴⁰.

Gli studi clinici a breve e a medio termine su pazienti con varie localizzazioni della malattia hanno confermato la buona efficacia e tollerabilità della molecola⁴¹⁻⁴³.

I risultati di uno studio a lungo termine (3 anni) su pazienti affetti da coxartrosi confermano l'effetto della molecola sull'evoluzione radiologica della malattia⁴⁴.

A differenza degli antiflogistici classici, la DAR ed il suo derivato attivo non inibiscono la sintesi delle prostaglandine, cosa che giustifica l'assenza di gastrolesività del farmaco. L'interferenza sulla motilità intestinale, può essere causa di disturbi dell'alvo fino alla diarrea; tale effetto si manifesta generalmente nelle prime settimane di trattamento e scompare spesso con la riduzione del dosaggio.

ESTRATTI DI SOIA ED AVOCADO

Gli acidi grassi insaponificabili dell'avocado e della soia (ASU), nella proporzione di 1:2, sono stati studiati per lungo tempo nel trattamento dell'OA.

Recentemente, studi condotti su colture di condrocitarie sia umane che animali, hanno dimostrato come l'ASU induca un significativo incremento nella sintesi della matrice cartilaginea e un aumento dell'espressione di TGF- β da parte dei condrociti; contemporaneamente a questi effetti, l'ASU ha dimostrato di poter bloccare l'attivazione delle metalloproteasi e il rilascio delle citochine, prevenendo così la degradazione della cartilagine articolare e promuovendone la riparazione⁴⁵⁻⁴⁷ (Tab V).

L'efficacia e la tollerabilità dell'ASU (300 mg) per via orale sono state valutate in numerosi studi randomizzati, controllati in pazienti con OA del gi-

Tab. IV. Azioni della diacereina.

Stimolazione della sintesi del collagene e dei proteoglicani
 Inibizione degli effetti dell'IL-1 a livello dei condrociti
 Inibizione della produzione della collagenasi, del Nitrossido e dell'IL-1
 Aumento dell'IL-1 Ra
 Aumento del TIMP-1
 Inibizione di enzimi proteolitici (carbosipectidasi A, elastasi)
 Inibizione della perossidazione lipidica e della produzione dei radicali liberi dell'ossigeno
 Effetto chelante su calcio e rame
 Effetto protettivo in vari modelli animali di artrosi

Tab. V. Azioni degli estratti di soia ed avocado.

Stimolazione della sintesi del collagene e della matrice cartilaginea
 Attivazione dell'espressione del TGF- β
 Inibizione degli effetti dell'IL-1, IL-6, IL-8
 Inibizione della Prostaglandina E₂
 Inattivazione delle metalloproteasi

nocchio e dell'anca^{48 49}. Questi dati suggeriscono un significativo effetto sintomatico dell'ASU nell'OA che si evidenzia a partire dal secondo mese di somministrazione e persiste anche dopo l'interruzione del trattamento.

Un recente studio pilota randomizzato, controllato in doppio cieco *vs.* placebo, mostra un possibile effetto strutturale in pazienti con OA dolorosa dell'anca seguiti per due anni⁵⁰. L'ASU ha ridotto in maniera significativa la progressione della perdita dello spazio articolare nei pazienti che al basale presentavano un quadro più grave della patologia.

ACIDO IALURONICO

Nel corso dell'OA il liquido sinoviale, soprattutto nelle fasi di riacutizzazione infiammatoria, presenta una ridotta viscosità in rapporto alla depolimerizzazione delle molecole di acido ialuronico ad opera degli enzimi lisosomiali e degli altri mediatori flogistici. La diminuita viscoelasticità del liquido articolare rende la cartilagine maggiormente suscettibile a qualsiasi tipo di noxa patogena.

Sulla base di tali presupposti agli inizi degli anni '70 venne sviluppata una tecnica per l'estrazione dalle creste di gallo di una frazione di acido ialuronico altamente purificato e ad elevato peso molecolare utilizzabile per via intra-articolare nella terapia della gonartrosi⁵¹. L'efficacia di tale trattamento veniva attribuita alla normalizzazione dei parametri reologici del liquido sinoviale (viscosupplementazione) (Tab. VI).

Studi successivi hanno dimostrato che l'acido ialuronico possiede però altre importanti proprietà. In particolare, attraverso specifici recettori CD44 presenti sulla superficie dei condrociti, l'acido ialuronico esogeno penetra all'interno di queste cellule e ne stimola l'attività anabolica con produzione di nuova matrice cartilaginea⁵². Analogamente l'acido ialuronico esogeno induce la sintesi di nuove molecole di acido ialuronico ad alto peso moleco-

lare da parte delle cellule del lining sinoviale (Tab. VI)^{53 54}.

La molecola è inoltre dotata di effetti antiflogistici, di azioni inibenti sui vari mediatori del catabolismo cartilagineo e di attività analgesica⁵⁵⁻⁵⁷.

In commercio esistono diversi preparati a base di acido ialuronico ottenuti o per estrazione da tessuti animali o per sintesi batterica e che differiscono gli uni dagli altri per il peso molecolare; utilizzati inizialmente solo per il ginocchio oggi trovano applicazione anche in altre sedi articolari, come la spalla e l'anca.

Lo schema terapeutico di somministrazione non è stato ancora standardizzato in maniera univoca, in linea generale, viene consigliata per i prodotti (farmaci) a più basso peso molecolare (500-730 Kdalton), un'infiltrazione settimanale di 20 mg di sale sodico di acido ialuronico per 5 settimane successive⁵⁸. Per i prodotti (*medical devices*) a più alto peso molecolare sono indicate 3 somministrazioni a distanza di una settimana l'una dall'altra⁵⁹.

Una possibile attività strutturale dell'acido ialuronico a basso peso molecolare nell'OA del ginocchio è stata attestata da studi artroscopici e clinici⁶⁰⁻⁶⁴.

In particolare, le valutazioni in artroscopia hanno dimostrato una riduzione significativa del quadro e dell'estensione delle lesioni cartilaginee, oltre che una minore intensità della flogosi sinoviale⁶⁰⁻⁶³.

Un recente studio clinico della durata di un anno ha evidenziato la capacità della molecola di ritardare la progressione del danno articolare monitorato attraverso la misurazione dello spazio articolare in pazienti con gonartrosi trattati ciclicamente con acido ialuronico a basso peso molecolare⁶⁴.

TERAPIE SPERIMENTALI

Aree particolarmente interessanti di ricerca includono gli inibitori delle metalloproteasi (MMP), le anticitochine e gli inibitori delle citochine, gli inibitori della sintesi del nitrossido, e i fattori di crescita (Tab VII)⁶⁵.

Tab. VI. Azioni dell'acido ialuronico.

Viscosupplementazione

Induzione della sintesi e dell'aggregazione dei proteoglicani

Stimolazione della sintesi *de novo* di acido ialuronico ed inibizione del rilascio di prostaglandina E2 a livello delle cellule sinoviali

Inibizione della chemiotassi dei macrofagi e dei leucociti attivati

Effetto *scavenger* sui radicali liberi dell'ossigeno

Inibizione della produzione del Nitrossido

Inibizione della produzione delle Metalloproteasi

Stimolazione della produzione del TIMP-1

Azione protettiva su modelli animali di OA

Tab VII. Terapie sperimentali.

Fattori di crescita (IGF1, bFGF, TGF- β)
 Citochine antinfiammatorie (IL-4, IL-10, IL-13)
 Inibitori delle citochine pro-infiammatorie IL-1 e TNF-alfa
 Terapie geniche (Gene IL-1 Ra)
 Inibitori della iNOS (L-NIL, Tenidap, Tetracicline)
 Inibitori delle MMP (Tetracicline, TGF- β , Steroidi, Retinoidi, Composti di Idramato)

Le tetracicline e loro forme semisintetiche (doxiciclina e minociclina) inibiscono le MMP tissutali⁶⁶, ed agiscono mediante la chelazione dello zinco, presente nel sito attivo delle MMP. Studi in vitro hanno dimostrato che le tetracicline possono inibire le collagenasi (MMP1, MMP13), così come la gelatinasi (MMP2)⁶⁶. Un ulteriore effetto terapeutico delle tetracicline è dovuto alla loro capacità di inibire l'espressione della nitrossido sintetasi inducibile (iNOS), bloccando così la produzione di nitrossido⁶⁷. La doxiciclina riduce inoltre la gravità dell'OA nel modello sperimentale canino⁶⁸. Un trial clinico è attualmente in corso per testare l'efficacia della doxiciclina nella gonartrosi dell'uomo. Un altro interessante approccio è rappresentato dall'inibizione della sintesi e/o degli effetti di alcune citochine e soprattutto dell'IL-1. Un derivato oxindolico, il tenidap, è stato studiato in pazienti con artrite reumatoide e OA. Il tenidap inibisce sia l'attività della cicloossigenasi che la produzione dell'IL-1^{69 70}. In vitro il tenidap aumenta la sintesi di glicosaminoglicani⁷¹ e riduce la sintesi di collagenasi e stromalinsina⁷². In studi su modelli animali di OA il tenidap protegge la cartilagine dalla degradazione indotta dall'IL-1⁷³. Nell'uomo il farmaco ha mostrato di possedere una potenza equivalente ai farmaci antinfiammatori non ste-

roidei nel controllo dei sintomi dell'OA. Tuttavia un recente studio artroscopico su 494 pazienti con OA del ginocchio apparentemente non conferma un effetto strutturale del tenidap⁷⁴.

Un'altra area di interesse per la terapia dell'OA è rappresentata dalla ricerca di farmaci in grado di inibire selettivamente la iNOS. Studi recenti sono stati condotti esaminando l'effetto in vivo di un inibitore selettivo della iNOS sulla progressione dell'OA indotta nel modello canino^{75 76}; tali valutazioni hanno dimostrato una ridotta evoluzione delle lesioni cartilaginee accompagnata da una inibizione dell'apoptosi condrocitaria^{75 76}.

Un altro campo di potenziale intervento è rappresentato dai fattori di crescita (IGF1, IGF2, bFGF e TGF- β). È stato tentato di stimolare, in modelli animali, la riparazione di lesioni parziali dello spessore della cartilagine mediante l'uso di liposomi a rilascio ritardato di TGF- β ⁷⁷. Iniezioni intrarticolari di IGF1 sia da sole che in combinazione con pentosanpolisolfato sono risultate efficaci nel bloccare l'attività delle proteasi e nel mantenimento della struttura e della biochimica cartilaginea nell'OA indotta nel modello canino⁷⁸.

Nell'impostazione terapeutica dell'osteoartrosi (OA) l'atteggiamento attuale è rivolto soprattutto alla ricerca di farmaci in grado di inserirsi nei complessi meccanismi patogenetici della malattia ovvero di una possibile terapia di fondo volta ad arrestare l'evoluzione dell'OA. Negli ultimi anni l'industria farmaceutica ha sviluppato un gruppo di sostanze definite in passato agenti condroprotettori, ed oggi chiamate *Structure Modifying Drugs* il cui scopo fondamentale è quello di inibire i processi degradativi e favorire i fenomeni riparativi a livello della cartilagine articolare. In particolare con il termine di *Structure Modifying Drugs* si definiscono tutte le molecole capaci di:

- a. stimolare la sintesi dei proteoglicani;
- b. inibire la degradazione della matrice cartilaginea;

- c. conservare le condizioni di vitalità ottimali per i condrociti;
- d. mantenere inalterate le caratteristiche del liquido sinoviale.

Numerose sostanze diverse tra loro, sia sotto il profilo chimico che del meccanismo d'azione hanno dimostrato in vitro ed in vivo (nell'animale e solo parzialmente nell'uomo) un potenziale ruolo condroprotettivo. Nell'ambito dei principi attivi presenti sul mercato e attualmente utilizzabili per la terapia di fondo dell'artrosi si devono ricordare: il condroitin solfato, la glucosamina solfato, la diacereina, gli estratti di soia e avocado, l'acido ialuronico.

L'uso di questi farmaci nell'OA si rivela utile soprattutto nelle fasi precoci della malattia, quando ancora esiste un tessuto cartilagineo in grado di attuare una risposta di tipo riparativo. Essi non determinano una rapida scomparsa della sintomatologia dolorosa, ma necessitano di un periodo di latenza variabile da pochi giorni ad alcune settimane ed inoltre, l'effetto terapeutico persiste per alcune settimane o mesi anche dopo l'inter-

ruzione della terapia (periodo coda).

Sono generalmente farmaci con un buon profilo di tollerabilità che possono essere somministrati con sicurezza anche in pazienti sottoposti a politerapie.

Parole chiave: Osteoartrosi • Agenti condroprotettori • Farmaci ad attività strutturale

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Felson DT, Zhang Y. *An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention*. *Arthritis Rheum* 1998;41:1343-55.
- ² Martel-Pelletier J. *Pathophysiology of osteoarthritis*. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12(Suppl A):31-3.
- ³ Moskowitz RW, Goldberg WM, Rosner IA, Getzy L, Malemud CS. *Specific drug therapy of experimental osteoarthritis*. *Sem Arthritis Rheum* 1981;10:127-9.
- ⁴ Lequesne M, Brandt K, Bellamy N, Moskowitz R, Menkès CJ, Pelletier JP, et al. *Guidelines for testing slow-acting and disease-modifying drugs in osteoarthritis*. *J Rheumatol* 1994;41(Suppl):65-71.
- ⁵ Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science (GREES Osteoarthritis Section). *Recommendation for the registration of drugs used in the treatment of osteoarthritis*. *Ann Rheum Dis* 1996;55:552-7.
- ⁶ Jordan KM, Arden NK, Doherty M. *EULAR recommendations 2003: An evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCISIT)*. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145-55.
- ⁷ Bassleer C, Combal J, Malaise M. *Effects of chondroitin sulfate and interleukin-1 on a human articular chondrocytes cultivated in cluster*. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6:196-204.
- ⁸ Nerucci F, Fioravanti A, Cicero MR, Collodel G, Marcolongo R. *Effects of chondroitin sulfate and interleukin-1 on human chondrocyte cultures exposed to pressurization: a biochemical morphological study*. *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8:279-87.
- ⁹ Baici A, Bradamante P. *Interaction between human leucocyte elastase and chondroitin sulfate*. *Chem Biol Interact* 1984;51:1-4.
- ¹⁰ Ronca F, Palmieri L, Panucci P, Ronca G. *Antiinflammatory activity of chondroitin sulfate*. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6 (Suppl A):14-21.
- ¹¹ Uebelhart D, Thonar EJMA, Zang J, Williams JM. *Protective effect of exogenous chondroitin 4-6 sulfate in the acute degradation of articular cartilage in the rabbit*. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6(Suppl A):6-13.
- ¹² Palmieri L, Conte A, Giovannini L, Lualdi P, Ronca G. *Metabolic fate of exogenous chondroitin sulfate in the experimental animal*. *Arzneim Forsch/Drug Res* 1990;40:319-25.
- ¹³ Volpi N. *Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf R) and its constituents in healthy male volunteers*. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10:768-77.
- ¹⁴ Leeb BF, Schweitzer M, Montag M, Smolen JS. *A Meta-analysis of Chondroitin Sulfate in the treatment of osteoarthritis*. *J Rheumatol* 2000;27:205-11.
- ¹⁵ Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, Thonar EJMA, Devathaire F, Bassleer C, et al. *Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo*. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;4:269-76.
- ¹⁶ Noyszewski EA, Wroblewski K, Dodge GR, et al. *Preferential incorporation of glucosamine into the galactosamine moieties of chondroitin sulfates in articular cartilage explants*. *Arthritis Rheum* 2001;44:1089-95.
- ¹⁷ Bassleer C, Rovati L, Franchimont P. *Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritic articular cartilage in vitro*. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6:427-34.
- ¹⁸ Piperno M, Reboul P, Hellio Le Graverand MP, Peschard MJ, Anfeld M, Richaud M, et al. *Glucosamine sulfate modulate dysregulation activities of human chondrocytes in vitro*. *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8:207-12.
- ¹⁹ Dodge GR, Jimenez SA. *Glucosamine sulfate modulates the level of aggrecan and matrix metalloproteinase-3 synthesized by cultured human osteoarthritis articular chondrocytes*. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11:424-32.
- ²⁰ Conrozier T, Mathieu P, Piperno M, et al. *Glucosamine sulfate significantly reduced cartilage destruction in a rabbit model of osteoarthritis*. *Arthritis Rheum* 1998;41(Suppl):147.
- ²¹ Largo R, Alvarez Soria MA, Diez Ortego I, Calvo E, Sanchez Pernante O, Egidio J, et al. *Glucosamine inhibits IL-1 β induced NF κ B activation in human osteoarthritic chondrocytes*. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11:290-8.
- ²² Hoffer LJ, Kaplan LN, Hamadeh MJ, Grigoriu AC, Baron M. *Sulfate could mediate the therapeutic effect of glucosamine sulphate*. *Metabolism* 2001;50:767-70.
- ²³ Setnikar I, Giachetti C, Zanolo C. *Pharmacokinetics of glucosamine in the dog and in the man*. *Arzneim Forsch* 1998;36:729-35.
- ²⁴ Rovati LC. *Clinical efficacy of Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the spine*. *Rev Esp Reumatol* 1993;20:325.
- ²⁵ Noack W, Fisher M, Forster KM, Rovati LC, Setnikar I. *Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee*. *Osteoarthritis Cartilage* 1994;2:51-9.
- ²⁶ McAlindon TE, La Valley MP, Gulin JP, Felson DT. *Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis. A systematic quality assessment and meta-analysis*. *JAMA* 2000;283:1469-75.

- 27 Towheed TE, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Welch V, Hochberg MC. *Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Cochrane Review)*. The Cochrane Library; Oxford: Update Software 2001;2.
- 28 Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. *Longterm effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo controlled clinical trial*. Lancet 2001;357:251-6.
- 29 Pavelka K, Gatterová J, Oleiarová M, et al. *Glucosamine sulfate on osteoarthritis progression of the knee osteoarthritis. A 3-year, randomised, placebo-controlled, double-blind study*. Arch Int Med 2002;162:2113-23.
- 30 Pavelka K, Bruyere O, Rovati LC, Oleiarová M, Giacobelli G, Reginster JY. *Relief in mild-to-moderate pain is not a confounder in joint space narrowing assessment of full extension knee radiographs in recent osteoarthritis structure-modifying drug trials*. Osteoarthritis Cartilage 2003;11:730-7.
- 31 Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, et al. *Glucosamine sulphate reduces osteoarthritis progression in postmenopausal women with knee osteoarthritis: evidence from two 3-year studies*. Menopause 2004;11:138-43.
- 32 Christgau S, Henrotin Y, Tanko LB, et al. *Osteoarthritic patients with high cartilage turnover show increased responsiveness to the cartilage protecting effects of glucosamine sulphate*. Clin Exp Rheumatol 2004;22:36-42.
- 33 Martell-Pelletier J, Mineau F, Jolicœur FC, Cloutier JM, Pelletier JP. *In vitro effects of Diacerhein and rhein on interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha system in human osteoarthritis synovium and chondrocytes*. J Rheumatol 1998;25:753-62.
- 34 Garon M, Shirazi I, Garon I. *Anti-interleukin-1 effects of diacerein and rhein in human synovial tissue and cartilage cultures*. Osteoarthritis Cartilage 1999;7:272-80.
- 35 Raimondi L, Banchelli-Soldani G, Buffoni F. *Rhein and derivatives. In vitro studies on the capacity to inhibit certain proteases*. Pharmacol Res Commun 1982;14:103-7.
- 36 Boittin M, Redini F, Loyau G, Pujol JP. *Matrix deposition and collagenase release in cultures of rabbit articular chondrocytes exposed to diacetylrhein*. Osteoarthritis Cartilage 1993;1:39-40.
- 37 Pelletier JP, Mineau F, Fernandes JC, Duval N, Martell-Pelletier J. *Diacerein and rhein reduce the interleukin 1 stimulated inducible nitric oxide synthesis level and activity while stimulating cyclooxygenase-2 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes*. J Rheumatol 1998;25:2417-24.
- 38 Mazieres B, Berdah L, Thiechart M, Viguier G. *Diacerein on a post-contusion model of experimental osteoarthritis in the rabbit*. Rev Rheum 1993;60:815-9.
- 39 Smith GN, Myers SL, Brandt KD, Mickler EA, Albrecht ME. *Diacerein treatment reduces the severity of osteoarthritis in the canine cruciate-deficiency model of oateoarthritis*. Arthritis Rheum 1999;42:545-54.
- 40 Colville Nash PR. *Etude pharmacologique comparant l'effet de la diacérhène et d'un inhibiteur Cox-2 sélectif dans le modèle du granulome induite chez la souris*. Presse Med 2002;31:4516-7.
- 41 Lequesne M, Berdah L, Gerentes I. *Efficacy and tolerance of diacerein in the treatment of gonarthrosis and coxarthrosis*. Rev Prat 1998;48:31-5.
- 42 Pelletier JP, Yaron M, Maraoui B, et al. *Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind placebo-controlled trial*. Arthritis Rheum 2000;43:2339-48.
- 43 Marcolongo R, Fioravanti A, Adami S, Tozzi E, Mian M, Zampieri A. *Efficacy and tollerability of diacerein in the treatment of otearthrosis*. Curr Ther Res 1988;43:878-87.
- 44 Dougados M, Nguyen M, Berdah L, et al. *Evaluation of the Structure-Modifying effects of Diacerein in hip osteoarthritis. ECHODIAH, a three-year, placebo controlled trial*. Arthritis Rheum 2001;44:2539-47.
- 45 Henrotin YE, Labasse AH, Jaspard JM, et al. *Effects of three avocado/soybean unsaponifiable mixtures on metalloproteinases, cytokines and prostaglandin E2 production by human articular chondrocytes*. Clin Rheumatol 1998;17:31-9.
- 46 Boumediene K, Felisaz N, Bogdanowicz P, et al. *Avocado/soybean unsaponifiable enhance the expression of transforming growth factor beta 1 and beta 2 in cultured articular chondrocytes*. Arthritis Rheum 1999;42:148-56.
- 47 Cake MA, Read RA, Guillou B, Ghosh P. *Modification of articular and subchondral bone pathology in an ovine model of o meniscectomy model of osteoarthritis by avocado and soya unsaponifiable (ASU)*. Osteoarthritis Cartilage 2000;8:404-11.
- 48 Blotman F, Maheu E, Wulwik A, Caspard H, Lopez A. *Efficacy and safety of Avocado/soybean unsaponifiable in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip*. Rev Rhum 1997;64:825-34.
- 49 Appelboom T, Schuermans J, Verbruggen G, Henrotin Y, Reginster JY. *Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiable (ASU) in knee osteoarthritis*. Scand J Rheumatol 2001;30:242-7.
- 50 Lequesne M, Maheu E, Cadet C, Dreiser R-L. *Structural effect of avocado/soybean unsaponifiable on joint space loss in osteoarthritis of the hip*. Arthritis Rheum 2002;47:50-8.
- 51 Balazs EA. *The physical properties of synovial fluid and the special role of hyaluronic acid*. In: Melpel I, ed. *Disorders of the knee*. Philadelphia: Lippincott, 1974:63-75.
- 52 Ishida O, Tanaka Y, Morimoto I, Takigawa M, Eto S. *Chondrocytes are regulated by cellular adhesion through CD44 and hyaluronic acid pathway*. J Bone Miner Res 1997;12:1657-62.
- 53 Hardingham TE, Muir E. *The specific interaction of hyaluronic acid with cartilage proteoglycans*. Biochem Biophys Acta 1972;279:401-5.
- 54 Smith MM, Ghosh P. *The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment*. Rheumatol Int 1987;7:113-22.
- 55 Punzi L, Cavasin F, Ramonda R, Gambari PF, Todesco S. *The influence of intraarticular hyaluronic acid on PGE2 and cAMP of synovial fluid*. Clin Exp Rheumatol 1989;7:247-50.
- 56 Yasui T, Akatsuka M, Tobetto K, et al. *Effects of hyaluronan on the production of stromelysin and tissue inhibitor metalloproteinase-1 (TIMP-1) in bovine articular chondrocytes*. Biomed Res 1992;13:343-8.
- 57 Takahashi K, Hashimoto S, Kubo T, Hirasewa Y, Lotz M,

- Amiel D. *Effect of hyaluronan on chondrocyte apoptosis and nitric oxide production in experimentally induced osteoarthritis*. J Rheumatol 2000;27:1713-20.
- ⁵⁸ Altman RD, Moskowitz R. *Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial*. J Rheumatol 1998;5:2203-12.
- ⁵⁹ Adams ME, Atkinson MN, Lussier AJ, et al. *The role of viscosupplementation with hyalan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicenter trial comparing hyalan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone*. Osteoarthritis Cartilage 1995;3:213-25.
- ⁶⁰ Listrat V, Ayrat X, Patarnello F, et al. *Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee*. Osteoarthritis Cartilage 1997;5:153-60.
- ⁶¹ Frizziero L, Govoni E, Bacchini P. *Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee: Clinical and morphological study*. Clin Exp Rheumatol 1998;16:441-9.
- ⁶² Pasquali Ronchetti I, Guerra D, Reta M. *Morphological analysis of the knee synovial membrane biopsies from a randomised controlled clinical study comparing the effects of sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate (Depomedrol) in osteoarthritis*. Rheumatology 2001;40:158-69.
- ⁶³ Guidolin D, Pasquali Ronchetti I, et al. *Morphological analysis of articular cartilage biopsies from a randomised, clinical study comparing the effect of 500-730 KDa sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate in primary osteoarthritis of the knee*. Osteoarthritis Cartilage 2001;9:371-81.
- ⁶⁴ Jubb JW, Piva S, Beinat L, Dacre J, Gishen P. *A one year, randomised, placebo (saline) controlled clinical trial of 500-730 Kda sodium Hyaluronate (Hyalgan R) on the radiological change in osteoarthritis of the knee*. Int J Clin Pract 2003;57:467-74.
- ⁶⁵ Pelletier JP, Haraoui P, Fernandes JC. *New and future therapies for Osteoarthritis*. In: Reginster JY, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Henrotin Y, eds. *Osteoarthritis Clinical and Experimental Aspects*. Berlin: Springer-Verlag 1991, pp. 387-408.
- ⁶⁶ Vincenti MP, Clark IM, Brinckerhoff CE. *Using inhibitors of metalloproteinases in treat arthritis. Easier than done?* Arthritis Rheum 1994;37:1115-26.
- ⁶⁷ Amin AR, Attur MG, Thakker GD, et al. *A novel mechanism of action of tetracyclines: Effects on nitric oxide synthases*. Proc Natl Acad Sci 1996;93:14014-9.
- ⁶⁸ Brandt KD, Yu LP, Amith G, et al. *Therapeutic effect of doxycycline (doxy) in canine osteoarthritis (OA)*. Osteoarthritis Cartilage 1993;1:14-8.
- ⁶⁹ Bondeson J. *Effects of tenidap on intracellular signal transduction and the induction of proinflammatory cytokines: a review*. Gen Pharmacol 1996;27:943-56.
- ⁷⁰ Moore PF, Larson DL, Otterness IG, Weissmarn A, Kadin SB, Sweeney FJ, et al. *Tenidap, a structurally novel drug for the treatment of arthritis: antiinflammatory and analgesics properties*. Inflamm Res 1996;45:54-61.
- ⁷¹ Dingle JT. *The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages*. Z Rheumatol 1999;58:125-9.
- ⁷² Martel-Pelletier J, Mineau F, Tardif G, Fernandes JC. *Interleukin 1 receptors and collagenase expression in human arthritic synovial fibroblast*. J Rheumatol 1996;23:24-31.
- ⁷³ Jovanic D, Caron JP, Martel-Pelletier J, Fernandez JC, Ricketts T, Pelletier JP. *The therapeutic effects of tenidap in canine experimental osteoarthritis: relationship with biochemical markers*. J Rheumatol 1997;24:916-25.
- ⁷⁴ Ayrat X, Mackillop N, Genant HK, et al. *Arthroscopic evaluation of potential structure-modifying drug in osteoarthritis of the knee. A multicenter, randomised, double-blind comparison of tenidap sodium vs. piroxicam*. Osteoarthritis Cartilage 2003;11:198-207.
- ⁷⁵ Pelletier JP, Lascau-Coman V, Jovanovic D, Fernandes JC, Manning P, Currie MG, et al. *Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase in experimental osteoarthritis is associated with reduction in tissue levels of catabolic factors*. J Rheumatol 1999;26:2002-14.
- ⁷⁶ Pelletier JP, Jovanovic DV, Lascau-Coman V, Fernandes JC, Manning PT, Connor JR, et al. *Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase reduces progression of experimental osteoarthritis in vivo: possible link with the reduction in chondrocyte apoptosis and caspase 3 level*. Arthritis Rheum 2000;43:1290-9.
- ⁷⁷ Hunziker EB, Rosemberg L. *Induction of repair in partial thickness articular cartilage lesions by timed release of TGF-beta*. Transactions of the 40th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society 1994; 19, Sec.1;236.
- ⁷⁸ Rogachefsky RA, Dean DD, Howell DS, Altman RD. *Treatment of canine osteoarthritis with insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and sodium pentosan polysulfate*. Osteoarthritis Cartilage 1993;1:105-14.