

EULAR 2003 Lisbona 18-21 Giugno 2003



Nei giorni 18-21 Giugno 2003 si è svolto a Lisbona il Congresso annuale della European League Against Rheumatism Disease (EULAR), uno dei più importanti appuntamenti mondiali in reumatologia. Si sono quindi trovati a Lisbona circa 8.500 reumatologi provenienti da 100 Paesi del mondo sotto la presidenza di Joachim R. Kalden. L'EULAR è stata fondata a Copenhagen nel 1947 e, a partire dal 1993, organizza Congressi internazionali di formazione

“post-graduate” in reumatologia. Nell’ambito di questo evento, che ha visto la partecipazione di un gran numero di iscritti e di Aziende farmaceutiche, sono stati predisposti numerosi simposi satellite monotematici che hanno toccato gli aspetti più innovativi della diagnostica e della terapia. In tal senso abbiamo avuto modo di osservare come negli ultimi anni sia progressivamente aumentato il numero di relazioni improntate a concetti diagnostici e terapeutici di “medicina molecolare”. Alla rapida progressione verso le terapie biologiche, che vedono coinvolti anticorpi monoclonali, citochine e fattori di crescita, è direttamente cor-

relato il numero crescente di Aziende di ricerca *high-tech*, sia nuove e poco conosciute alla classe medica, sia divisioni separate di più blasonate Aziende farmaceutiche. Nel Centro Congressuale di Lisbona un padiglione è stato espressamente dedicato alle biotecnologie.

Nell’ambito delle attività relative alla diagnosi ed alla gestione del paziente con osteoartrosi (OA), il giorno 20 si è tenuto un simposio satellite sul ruolo del condroitin 4-6-solfato nei processi di condroprotezione.

EULAR 2003, Lisbona Portugal
IBSA SATELLITE SYMPOSIUM
CHONDROITIN 4&6 SULPHATE:
Its Role in Chondroprotection

Friday
June 20, 2003
08:30 - 13:30
Auditorium B&F
Lisbon
Congress Center
CCL

Chairman: J-Y Reginster (Ligeia, BE)
J-Y Reginster (Ligeia, BE)
BIOLOGICALS

O. Guille (Mundipharma, IT)
Mundipharma

Dr. Michel Durieux (DS)
DORVILLE LABORATOIRES

F. Knapik (Amgen, IT)
AMGEN LABORATORIES ITALY

J-Y Reginster (Ligeia, BE)
BIOLOGICALS AND CHEMICALS

Simposio satellite Condroitin 4-6-solfato e condroprotezione

Presidente: J.-Y. Reginster (Liegi, Belgio)

J.-Y. Reginster (Liegi, Belgio)

Introduzione

G. Stucki (Monaco, Germania)

Obiettivi dello studio

B.A. Michel (Zurigo, Svizzera)

Risultati radiografici sul ginocchio

E. Vignon (Lione, Francia)

Risultati radiografici sull'anca

J.-Y. Reginster (Liegi, Belgio)

Discussione e conclusioni

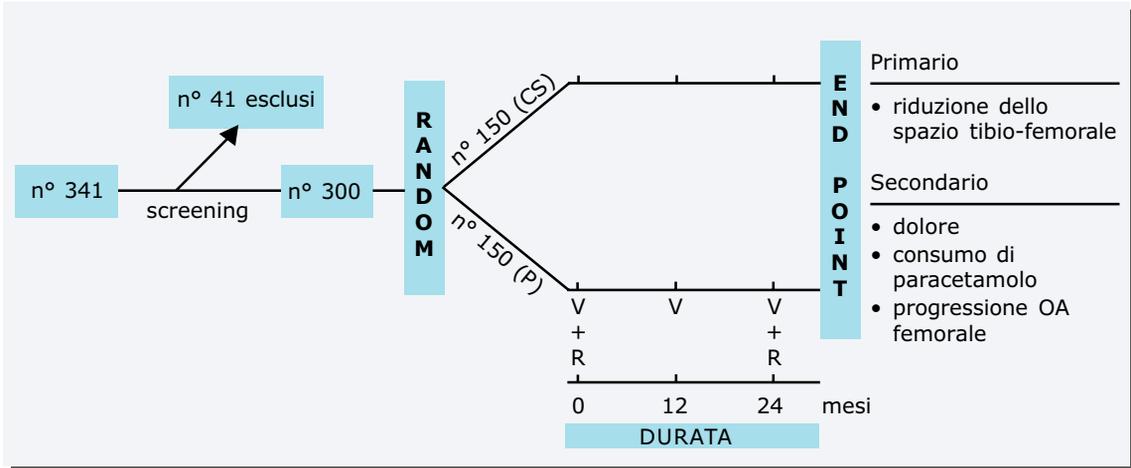
In questo simposio, che ha visto la partecipazione di circa 450 specialisti, sono stati presentati i risultati preliminari di uno studio clinico, randomizzato, a doppio cieco, condotto presso la Clinica Reumatologica del Policlinico di Zurigo. Obiettivo dello studio era valutare l'efficacia del trattamento con condroitinsolfato (CS) in pazienti con osteoartrosi del ginocchio, diagnosticata in accordo con i criteri dell'American College of Rheumatology. I risultati definitivi dello studio saranno pubblicati nei prossimi mesi su una importante Rivista internazionale.

Background

L'osteoartrosi è una condizione molto frequente dopo i cinquant'anni. Nei soggetti più anziani con malattia di lunga data vi è grave compromissione della mobilità, con impatto significativo sulla qualità di vita ed importante consumo di risorse sanitarie. Allo stato attuale il trattamento di questa condizione prevede sia un programma non farmacologico, di tipo educativo (dieta, attività fisica, ecc.), sia l'impiego di terapie farmacologiche e, nelle fasi più avanzate, il ricorso alla chirurgia ortopedica. I farmaci utilizzati nella gestione del paziente con osteoartrosi sono prevalentemente

sintomatici: analgesici (paracetamolo), FANS e infiltrazioni articolari di corticosteroidi. Questi interventi sono in grado di controllare la sintomatologia e migliorare la mobilità ma lasciano inalterata la progressione della malattia. Negli ultimi anni, tuttavia, sono stati introdotti numerosi farmaci con l'obiettivo di rallentare l'evoluzione anatomopatologica dell'osteoartrosi. In analogia con quanto già avvenuto nell'artrite reumatoide con l'introduzione di alcuni farmaci in grado di modificare il decorso della malattia (methotrexate, sali d'oro, ciclofosfamide ecc) e perciò definiti DMARDs (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs), anche nell'osteoartrosi numerose risorse sono state spese per individuare farmaci in grado di bloccare/rallentare la storia clinica della malattia. I farmaci potenzialmente in grado di modificare il decorso dell'osteoartrosi sono attualmente definiti SMOAD (Structure Modifying OsteoArthritis Drug). In questo contesto numerosi trial di fase II avevano suggerito la possibilità che il condroitinsolfato (CS) potesse ridurre la degenerazione delle cartilagini articolari e quindi il decorso dell'osteoartrosi. Per verificare l'efficacia di questo trattamento è stato disegnato uno studio con un campione ed un follow-up sufficientemente ampi per ottenere risultati dotati di adeguata potenza statistica.

Figura 1. Disegno dello studio: i 300 pazienti eleggibili sono stati randomizzati al trattamento con condroitinsolfato (CS) o con placebo (P). Tutti i pazienti hanno ricevuto una radiografia (R) posteroanteriore dell'articolazione del ginocchio all'inizio ed alla fine del trattamento (24 mesi). Sono state eseguite anche visite di controllo (V) al tempo 0, 12 e 24 mesi.



Disegno dello studio

Sono stati arruolati nel periodo Maggio 1996-Maggio 1999 341 pazienti. Di questi 300 sono stati ritenuti eleggibili al trattamento e sono quindi stati randomizzati in due bracci omogenei per numero di pazienti e caratteristiche cliniche. I pazienti sono stati trattati con condroitinsolfato (800 mg/die) o placebo (figura 1). Erano ammesse terapie antalgiche occasionali (paracetamolo, FANS). Nello studio sono stati inclusi pazienti di entrambe i sessi e di età compresa fra 40 ed 85 anni. I pazienti presentavano sovrappeso importante, al confine con obesità di grado I (BMI pari a circa 28) (tabella 1).

La cospicuità del campione ha consentito di indicare almeno quattro sottopopolazioni di particolare interesse:

- obesi
- donne
- malattia precoce
- giovani (<60 anni).

I dati ottenuti in queste sottopopolazioni sono stati estrapolati dal resto della popolazione perché possono fornire informazioni terapeutiche supplementari: è noto infatti che l'obesità si caratterizza per una più rapida progressione della malattia, mentre nei pazienti con diagnosi più precoce il trattamento potrebbero essere più efficace se iniziato tempestivamente.

Tabella 1. Caratteristiche basali dei pazienti randomizzati.

Caratteristiche	Trattamento	
	CS	P
Età media (anni)	62	63
Sesso (F/M)	76/74	78/72
Altezza (cm)	168	167
Peso (kg)	78	79
BMI (kg/m ²)	27,7	28,1



Obiettivi

End point primario

End point primario di questo studio era la misura della riduzione dello spazio tibio-femorale dopo 24 mesi di trattamento rispetto al valore basale.

E' noto che uno dei più importanti marcatori di progressione della malattia è la riduzione dell'interlinea articolare ovvero, nel caso del ginocchio, l'assottigliamento dello spazio tibio-femorale. Questo processo, evidenziabile radiologicamente, è correlato alla degenerazione progressiva, sino alla totale scomparsa, della cartilagine articolare.

In assenza di trattamento, lo spazio tibio-femorale si assottiglia mediamente di 3-4 centesimi di mm/anno (0,03-0,04 mm/anno). Ciò significa che nell'arco di due anni (il follow-up dello studio qui considerato), l'assottigliamento atteso è compreso nel range 0,06-0,08 mm, un valore misurabile con elevata sensibilità utilizzando macchine e software di nuova generazione per la scansione digitale delle radiografie.

End point secondari

- Valutazione subiettiva della sintomatologia e dello stato funzionale (punteggio WOMAC);
- Consumo di paracetamolo;
- Eventi avversi;
- Correlazione con la progressione della malattia a livello dell'articolazione coxo-femorale.

Gli end point secondari partono dall'assunto che alla ridotta degenerazione della cartilagine si associ anche un minor corteo sintomatologico (dolore, flogosi) ed il miglioramento funzionale.

Il trattamento con condroitinsolfato arresta la perdita di cartilagine e modifica il decorso della malattia.

Risultati su end point primari

Dopo 24 mesi di follow-up nei pazienti in trattamento attivo si è registrato un aumento di 0,04 mm dello spazio tibio-femorale, contro un assottigliamento di 0,07 mm nei pazienti di controllo (figura 2).

Qualora si esaminino solo le pazienti donne incluse nello studio si osserva che i risultati sono ancora più positivi rispetto alla popolazione generale, con una variazione media dello spazio (Δ) di 0,14 mm fra trattati e non (figura 3); nella popolazione generale infatti la variazione media è risultata uguale a 0,11 mm.

Pazienti obesi

Risultati ancora più interessanti sono stati ottenuti nei pazienti sovrappeso (BMI >25) nei quali si è osservata una riduzione di 0,12 mm nel braccio placebo rispetto ad un aumento di 0,05 mm nel braccio attivo ($\Delta=0,17$ mm). E' noto che l'obesità

Figura 2. Prevenzione dell'assottigliamento dello spazio tibio-femorale nei pazienti trattati con condroitinsolfato (CS) rispetto a quelli trattati con placebo (P).

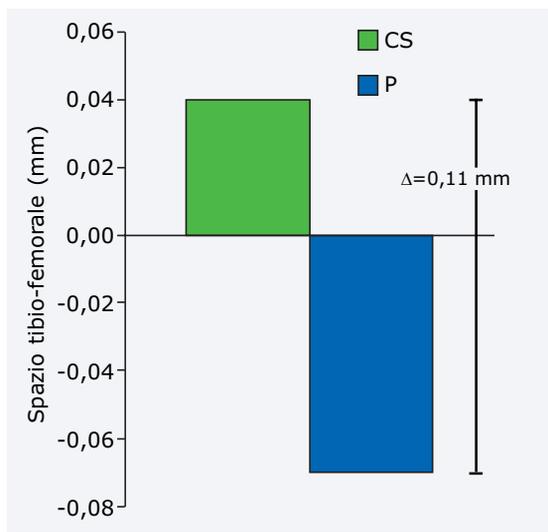
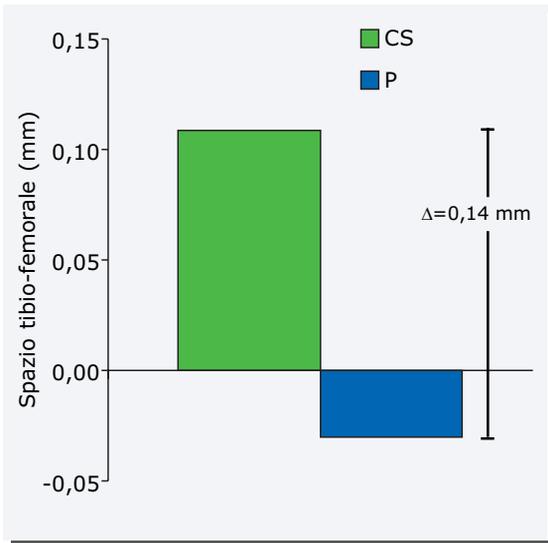


Figura 3. Efficacia del trattamento con condroitinossolfato (CS) nella sottopopolazione femminile.



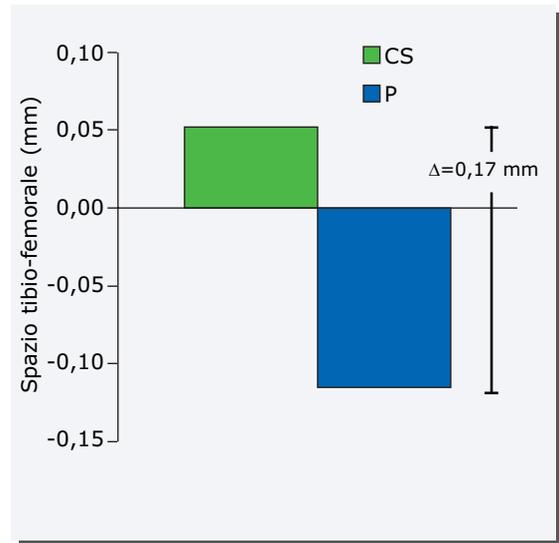
costituisce un fattore di rischio per osteoartrosi e, con specifico riferimento all'articolazione del ginocchio, quando il processo artrosico si è innescato l'obesità costituisce un marcatore di progressione più rapida per le evidenti influenze meccaniche ad essa associate (figura 4).

Soggetti <60 anni

Sulla base dei meccanismi fisiopatologici che vedono in una ridotta capacità di condrogenesi il *primum movens* o una delle concause più importanti dell'insulto tissutale, si può assumere che, nei soggetti relativamente giovani, nei quali cioè non si sia ridotta gravemente le capacità di riparazione delle cartilagini, il trattamento con un condroprotettore possa risultare più efficace rispetto a pazienti con età più avanzata. Coerentemente con tale assunto, in questo studio i risultati ottenuti nella popolazione relativamente più giovane (<60 anni) sono stati quelli più positivi. Come si vede in figura 5, la variazione fra trattamento attivo e placebo evidenzia un guadagno netto pari a 0,26 mm.

La somministrazione di condroitin 4-6-solfato ha ridotto il consumo di antalgici ed ha consentito un maggior recupero funzionale rispetto al placebo.

Figura 4. Efficacia del trattamento con condroitinossolfato (CS) nella sottopopolazione di pazienti obesi.

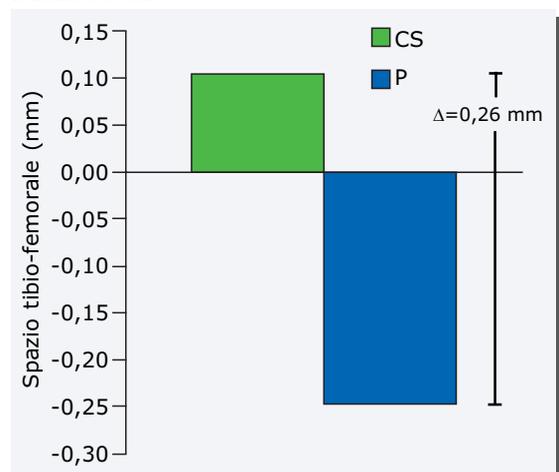


Risultati su end point secondari

Dolore e funzionalità

I pazienti in trattamento attivo hanno evidenziato oltre ad una ridotta progressione della malattia anche importante miglioramento della sintomatologia algica (consumo di paracetamolo e FANS) e funzionale (migliore qualità di vita).

Figura 5. Efficacia del trattamento con condroitinossolfato (CS) nei pazienti <60 anni di entrambi i sessi.



Rapporto ginocchio/anca

Poiché tutti i pazienti erano stati sottoposti al momento dell'inclusione nello studio anche ad una radiografia dell'articolazione coxo-femorale, vi è stata la possibilità di verificare l'esistenza di una eventuale correlazione fra progressione dell'osteoartrosi del ginocchio e progressione dell'osteoar-

troso dell'anca. E' stato quindi possibile rilevare che nei soggetti in trattamento attivo la progressione della malattia è stata interrotta/rallentata per entrambe le articolazioni, cosa che invece non si è verificata nei pazienti randomizzati al trattamento con placebo.

Quirico Mela

*Cattedra di Medicina Interna
U.O. Medicina Interna
e Patologia Osteomuscolare
Policlinico Universitario
Cagliari*

Lorenza Montaldo

*U.O. Medicina Interna
e Patologia Osteomuscolare
Policlinico Universitario
Cagliari*

Keypoints

I dati di questo studio clinico evidenziano con sufficiente significatività statistica che il trattamento con condroitin 4-6-solfato è superiore al placebo nel ridurre la progressione della malattia, migliorando la condrogenesi ed impedendo quindi l'assottigliamento della cartilagine tibio-femorale.

Il trattamento è tanto più efficace quanto più il rischio di progressione è maggiore: obesi, donne e soggetti più giovani (e/o con diagnosi recente) sono quelli che beneficiano maggiormente del trattamento.

Gli effetti collaterali sono apparsi di entità modesta, poco frequenti e comunque reversibili alla sospensione del trattamento: questi dati sono particolarmente lusinghieri se si considera l'età avanzata dei pazienti (40-80 anni).

Il condroitinsolfato (CS) può quindi essere considerato un farmaco modificatore della progressione della malattia (SMOAD), dotato di elevata attività condrogenetica, buona maneggevolezza e tollerabilità.