

# Artrosi del ginocchio: attualità sui trattamenti non farmacologici

Riccardo Terenzi

SOD Reumatologia, AOU Careggi, Università di Firenze

## Knee osteoarthritis: news on non-pharmacological treatments

**Summary.** In this meta-analysis article Ueberall et al. evaluate the efficacy and of Wobenzym compared to Diclofenac for the treatment of chronic pain and disability of patients with symptomatic knee osteoarthritis (OA). Results pooled analysis of the six randomized control trials (RCT) indicate that Wobenzym is effective as Diclofenac to manage chronic pain and disability in OA knee symptomatic patients with a favourable safety profile. Despite these encouraging data the meta-analysis reviewed presents some concerning points to consider. Firstly in the six studies assessed only one showed a real placebo group. Secondly all the studies had a short period of treatment, ranging from 3 to 12 weeks. These new data suggest that Wobenzym could represent an alternative, valuable and safe treatment for patients with symptomatic knee OA. Further RCT with real placebo group and longer treatment regimens are needed to confirm these preliminary data.

## Introduzione

L'osteoartrosi (OA) è la più comune delle malattie articolari e rappresenta una delle cause principali di dolore cronico e disabilità progressiva. L'OA è una malattia polidistrettuale ma risulta sintomatica principalmente nelle articolazioni di carico, fra cui l'anca e, in particolar modo, il ginocchio.

La cura, farmacologica e non, dell'OA sintomatica del ginocchio rappresenta una delle principali voci di spesa per i sistemi sanitari dei paesi industrializzati ed essendo un problema di così larga scala, risulta una delle principali patologie visibili negli ambulatori di Medicina Generale (MG).

A conferma di ciò si stima che l'OA sintomatica del ginocchio colpisca quasi un americano su quattro con età maggiore di 60 anni<sup>1</sup>.

I dati italiani appaiono sostanzialmente sovrapponibili, in quanto uno studio campionario effettuato su 1006 toscani con età superiore a 65 anni ha dimostrato che il 22,4% lamentava giornalmente sintomi compatibili con OA di ginocchio, l'11,9% con OA dell'anca e il 7,2% dei soggetti con entrambe le condizioni<sup>2</sup>.

Fra i principali fattori di rischio per la malattia troviamo l'invecchiamento e l'obesità<sup>1,2</sup> e, visto l'aumento dell'aspet-

tativa di vita media della popolazione dei paesi industrializzati, la prevalenza dell'OA del ginocchio è destinata a crescere nel tempo e ad assumere una rilevanza sempre maggiore per i sistemi sanitari di questi paesi. Oltre a questi noti fattori di rischio per la condizione ve ne sono altri meno evidenti, ma correlabili all'attuale stile di vita dei paesi industriali. A conferma di ciò recenti studi su cadavere hanno dimostrato che, in soggetti equiparabili per età e peso, la prevalenza di OA di ginocchio è più che raddoppiata nei soggetti nati dopo il 1900 rispetto a persone nate un secolo prima<sup>3</sup>.

A fronte della vastità del problema costituito dalla gonartrosi al momento sono disponibili poche strategie terapeutiche efficaci nel controllare il dolore e la disabilità a lungo termine. Oltre a ciò, essendo l'OA sintomatica di ginocchio una malattia prevalentemente dell'età senile, si è costretti a trattare spesso, sia in ambiente specialistico che non, pazienti con multiple comorbidity con farmaci analgesici, come i FANS o gli inibitori selettivi della COX-2 (COXIB), gravati da importanti effetti collaterali.

In questo scenario è quindi importante valutare anche nuovi trattamenti volti al controllo dei sintomi della gonartrosi che possano essere efficaci e con un buon profilo di sicurezza per i pazienti.

## Efficacia, tollerabilità e sicurezza di una combinazione orale di enzimi rispetto a diclofenac nell'artrosi del ginocchio: meta-analisi con dati originali aggregati di sei studi randomizzati-controllati

Recentemente sono state introdotte nel mercato varie formulazioni di integratori volti al controllo dei sintomi dell'OA, in particolare dell'OA di ginocchio. Fra queste, una delle più interessanti risulta essere una combinazione orale di enzimi proteolitici, le cui compresse risultano costituite da una combinazione orale di enzimi (OEC) di tripsina 48 mg (estratta da pancreas porcini o di bovini; Chemical Abstracts Service [CAS] number 9002 - 07-7), bromelina 90 mg (estratto da ananas [*Ananas comosus*]; CAS number 37189-34-7) e rutina 100 mg (estratta dall'albero pagoda giapponese [*Sophora japonica*]; CAS number 250249-75-3). In un recente lavoro, Ueberall et al. hanno valutato l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza di Wobenzym® (sei compresse al giorno) rispetto a diclofenac (con un dosaggio variabile di 100 o 150 mg al giorno) nei pazienti con gonartrosi, effettuando un lavoro di meta-analisi sui dati originali (*pooled-analysis*) di sei studi randomizzati-con-

trollati<sup>4</sup>. I lavori inclusi dovevano rispondere a precisi standard qualitativi, fra cui essere studi randomizzati-controllati, in doppio cieco e garantire accesso libero ai dati grezzi degli studi originari, in modo da poter poi effettuare l'analisi aggregata dei risultati. I partecipanti ai singoli studi erano stati selezionati in modo uguale in tutti i sei lavori e, in particolare, dovevano essere maggiormente affetti da OA del ginocchio di grado moderato o severo con diagnosi posta con TC o radiologia convenzionale. Inoltre dovevano presentare una malattia clinicamente molto invalidante, caratterizzata da un indice algofunzionale di Lequesne maggiore di 10 (LAFI > 10)<sup>5</sup> e un'intensità del dolore a carico del ginocchio maggiore o uguale a 3 su scala numerica (NRS ≥ 3). Anche i criteri di esclusione erano gli stessi per tutti gli studi e comprendevano, fra le altre, l'esclusione di qualsiasi forma di artrite a carico del ginocchio, l'uso sistemico o intra-articolare di steroidi e l'assunzione di FANS o COXIB nelle due settimane precedenti all'arruolamento del paziente. I pazienti arruolati nei vari studi presi in esame sono stati 774 di cui erano disponibili dati su 759 soggetti per l'analisi di safety, di 524 per la valutazione di efficacia e di 500 per la valutazione laboratoristica. Raggruppando i dati degli studi sono stati valutati 375 soggetti in trattamento con OEC e 384 in trattamento con diclofenac in una finestra terapeutica compresa fra le 3 e le 12 settimane. Fra i lavori presi in esame però solamente uno presentava un vero gruppo placebo di trattamento<sup>6</sup>.

I risultati della meta-analisi mostrano che l'indice LAFI, e quindi la disabilità del paziente, migliorava in modo significativo dopo trattamento rispetto al baseline sia con OEC (da 12,6 ± 2,4 al baseline a 9,1 ± 3,9 alla fine dello studio - p < 0,001) che con DIC (da 12,7 ± 2,4 al baseline a 9,1 ± 4,2 alla fine dello studio p < 0,001), senza mostrare differenze significative fra i due schemi terapeutici. Anche l'intensità del dolore, sia a riposo che in movimento, a carico del ginocchio espressa su scala NRS migliorava in modo comparabile nei pazienti trattati con OEC o DIC.

Nella popolazione in studio vi sono stati 279 soggetti che hanno lamentato eventi avversi, tuttavia il numero dei pazienti con eventi avversi in trattamento con OEC è

risultato significativamente minore rispetto ai pazienti in trattamento con DIC (124 e 155 rispettivamente - p 0,037). Il numero di eventi avversi dovuti alle terapie assunte era inoltre minore nei soggetti che assumevano OEC rispetto a DIC (90 e 155 rispettivamente), così come il numero di soggetti con due o più eventi avversi correlati al trattamento è stato significativamente minore nel gruppo OEC rispetto al gruppo DIC (22 e 40 rispettivamente - p 0,022). Nessun paziente in terapia con OEC ha sviluppato eventi avversi gravi dovuti alla terapia. Gli eventi avversi gastrointestinali sono stati i più comuni sia nei pazienti che assumevano OEC che DIC (162), tuttavia sono insorti in numero significativamente minore nei soggetti che assumevano OEC rispetto a DIC (61 e 101 rispettivamente - p < 0,001). Nei pazienti che erano in terapia con DIC sono stati più frequenti dolore addominale e nausea (p < 0,05), mentre i disturbi diarroici risultavano sovrapponibili nei due gruppi di trattamento (21 casi con OEC, 20 con DIC). Nessun paziente in terapia con OEC ha sviluppato eventi avversi cardiovascolari, mentre ci sono stati 6 casi nel gruppo di trattamento con DIC (p 0,015). Infine un minor numero di soggetti in terapia con OEC ha dovuto interrompere il trattamento a causa degli eventi avversi rispetto ai pazienti in terapia con DIC (22 e 39 rispettivamente, p 0,03).

Le analisi laboratoristiche effettuate hanno mostrato che la terapia con DIC induceva un calo dell'emoglobina e dell'ematocrito in un numero significativamente più alto di pazienti rispetto al campione trattato con OEC (83,4% vs 21,1%, rispettivamente per l'emoglobina, e 87% vs 17% per l'ematocrito) (p < 0,001). Questo dato suggerisce che nel gruppo dei pazienti trattati con DIC vi sia stata una maggior perdita ematica sub-clinica a livello intestinale. Oltre a ciò è stato riportato un incremento statisticamente significativo dei valori delle transaminasi nei pazienti trattati con DIC rispetto al braccio di trattamento con OEC (p < 0,001), sottolineando come la terapia con OEC fosse caratterizzata da una minore tossicità epatica rispetto a quella con DIC.

## Commento

Recenti dati pubblicati su Lancet hanno messo in evidenza come, fra i FANS, il

diclofenac sia il miglior farmaco per il controllo del dolore e della disabilità in corso di gonartrosi<sup>7</sup>. Tuttavia, come ben noto nella pratica clinica ambulatoriale, la terapia con FANS, anche assunta per brevi periodi, è gravata da effetti avversi considerevoli, in particolar modo gastrointestinali<sup>8</sup>. Tali effetti avversi sono solitamente maggiori e aggravati dalle numerose comorbidità presenti in età senile, ovvero nella fascia di età caratteristicamente più colpita da gonartrosi che si rivolge al medico di medicina generale (MMG). In questo lavoro di meta-analisi è stato dimostrato che l'assunzione di OEC risulta efficace quanto DIC nel controllo dei sintomi dovuti alla gonartrosi. È stato inoltre visto che l'assunzione di OEC è gravata da un minor numero di effetti avversi rispetto alla terapia con DIC. Il lavoro globalmente presenta vari punti di forza. Per prima cosa sono stati analizzati i dati di 774 pazienti, rendendo così la casistica molto ampia. Inoltre i soggetti in esame erano tipici pazienti con gonartrosi che tutti i giorni vengono visitati negli ambulatori specialistici e non, presentando inoltre un alto tasso di obesità (BMI medio 30,6). Infine per la stesura della meta-analisi sono stati utilizzati solamente studi randomizzati-controllati, quindi con alti standard qualitativi. In base a questi dati l'utilizzo di OEC nel controllo dei sintomi della OA del ginocchio sembra essere una buona alternativa terapeutica rispetto alla terapia analgesica tradizionale, tuttavia, il lavoro di Ueberall presenta anche diversi punti di debolezza. Per prima cosa gli studi analizzati presentano un breve intervallo temporale di trattamento variabile dalle 3 alle 12 settimane, con solo uno studio con la durata di 12 settimane<sup>6</sup>. Mancano quindi dati sull'efficacia e la tollerabilità di OEC a lungo termine, visto che, solitamente, il paziente affetto da gonartrosi assume cronicamente terapie analgesiche. In seconda battuta, in tutti gli studi tranne uno<sup>6</sup>, manca un adeguato gruppo placebo di controllo, rendendo impossibile il confronto fra OEC contro placebo, che rappresenterebbe la vera efficacia del trattamento. Infine, come riportato dagli autori, in questo caso il lavoro di meta-analisi su dati aggregati (*pooled-analysis*) ha un carattere esplorativo. In questo tipo di lavori il drop-out dei pazienti può rappresentare un limite sulla qualità dei dati finali<sup>9</sup> e, nello studio

in esame, su 774 pazienti erano disponibili dati di efficacia solamente per 524.

Sintetizzando, il lavoro di Ueberall suggerisce che la terapia orale con OEC possa essere una efficace alternativa terapeutica con un profilo di sicurezza maggiore rispetto a DIC, nel controllo del dolore e della disabilità nei pazienti con OA sintomatica del ginocchio. Ulteriori trial randomizzati-controllati con gruppi placebo di controllo dovranno confermare in futuro questi interessanti dati preliminari.

## Conclusioni

L'integratore alimentare\* oggetto della meta-analisi, è costituito dalla combinazione orale di enzimi proteolitici (tripsina 48 mg, bromelina 90 mg e rutina 100 mg) ed è correntemente utilizzato per il controllo del dolore e della disabilità nei pazienti affetti da osteoartrosi del ginocchio. La formulazione di enzimi è in compresse da assumere lontano dai pasti con una posologia consigliata di 4 al giorno (2 x 2). Risulta altamente tollerata dai pazienti e presenta un elevato profilo di sicurezza. Non sono presenti par-

ticolari controindicazioni di utilizzo, anche se in letteratura sono stati descritti eventi avversi quali diatesi emorragiche in pazienti con concomitante terapia anticoagulante orale con antagonisti della vitamina K, come il warfarin<sup>10</sup>. Tali evidenze suggeriscono una particolare precauzione di impiego del prodotto in questa tipologia di pazienti.

## Bibliografia

- 1 Zhang Y, Jordan JM. *Epidemiology of osteoarthritis*. Clin Geriatr Med 2010;26:355-69.
- 2 Cecchi F, Mannoni A, Molino-Lova R, et al. *Epidemiology of hip and knee pain in a community based sample of Italian persons aged 65 and older*. Osteoarthritis Cartilage 2008;16:1039-46.
- 3 Wallace IJ, Worthington S, Felson DT, et al. *Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century*. Proc Natl Acad Sci U S A 2017;114:9332-6.
- 4 Ueberall M, Mueller-Schwefe GH, Wigand R, et al. *Efficacy, tolerability, and safety of an oral enzyme combination vs diclofenac in osteoarthritis of the knee: results of an individual patient-level pooled reanalysis of data from six randomized controlled trials*. J Pain Res 2016;9:941-61.
- 5 Nadrian H, Moghimi N, Nadrian E, et al. *Validity and reliability of the Persian versions of WOMAC Osteoarthritis Index and Lequesne Algofunctional Index*. Clin Rheumatol 2012;31:1097-102.
- 6 Bolten WW, Glade MJ, Raum S, et al. *The safety and efficacy of an enzyme combination in managing knee osteoarthritis pain in adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Arthritis 2015;2015:251521.
- 7 da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. *Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis*. Lancet 2017;390:e21-e33.
- 8 Yuan JQ, Tsoi KK, Yang M, et al. *Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID-associated gastrointestinal toxicity*. Aliment Pharmacol Ther 2016;43:1262-75.
- 9 Rogozińska E, Marlin N, Thangaratinam S, et al. *Meta-analysis using individual participant data from randomised trials: opportunities and limitations created by access to raw data*. Evid Based Med 2017;22:157-62.
- 10 Pérez-Jáuregui J, Escate-Cavero A, Vega-Galina J, et al. *Probable coumarin poisoning upon ingestion of an anti-inflammatory agent*. Rev Invest Clin 1995;47:311-3.

\* Wobenzym