

# La gestione della terapia farmacologica con condroitina solfato nell'artrosi: dalle linee guida alla pratica clinica

Nicola Veronese

Università degli Studi di Palermo, Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro", Geriatria, Palermo

## Introduzione

L'artrosi (OA) è un'artropatia degenerativa che colpisce più comunemente le articolazioni delle ginocchia, mani, piedi e colonna vertebrale, anche se è relativamente comune in altre articolazioni come spalla e anca <sup>1</sup>.

Rappresenta la malattia reumatologica più comune ed è una delle principali cause di morbidità e disabilità cronica <sup>1</sup>. La sua prevalenza aumenta con l'età: secondo le stime mondiali il 9,6% degli uomini e il 18,0% delle donne sopra i 60 anni sono affetti da OA sintomatica <sup>2</sup>.

Con l'aumento dell'aspettativa di vita si prevede che l'OA diventi la quarta causa principale di disabilità entro il 2020 <sup>3</sup>. Il principale evento fisiopatologico responsabile dell'OA è l'assottigliamento della cartilagine nelle articolazioni che provoca lo sfregamento delle ossa causando rigidità, dolore e alterazione del movimento con ridotta qualità della vita e un significativo onere sociale ed economico <sup>4</sup>.

Sebbene l'OA possa essere considerata a tutti gli effetti una patologia dell'anziano, sempre maggior letteratura ha riportato

che molti dei fattori di rischio (come l'obesità o l'attività sportiva a livello agonistico) sono tipici dell'adulto o addirittura del giovane e che l'intervento nelle fasi precoci può migliorare i diversi esiti tipici dell'OA dal dolore alla disabilità <sup>5</sup>.

Alcune recenti linee guida per la gestione dell'OA del ginocchio raccomandano una combinazione di misure non farmacologiche e farmacologiche per alleviare il dolore e migliorare la limitazione funzionale e la qualità della vita, anche nelle fasi precoci della condizione <sup>6</sup>.

Un ulteriore obiettivo è quello di rallentare la progressione delle modifiche della struttura articolare <sup>7</sup>. Tali obiettivi possono essere raggiunti con i SYSADOAs da prescrizione (*Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis*), tra cui condroitina solfato (CS) è sicuramente una delle molecole con più letteratura a supporto. In questo lavoro, si discuterà l'evidenza che supporta l'uso di CS di grado farmaceutico nel trattamento dell'OA, in particolare del ginocchio e dell'anca, dedicando spazio sia alla letteratura che all'aspetto di pratica clinica.

## Dalle linee guida alla pratica clinica

Nell'ambito della gestione dell'artrosi del ginocchio, dal punto di vista farmacologico, è importante ricordare che sono disponibili numerose linee guida <sup>6,8,9</sup>. Sebbene possano differire per alcuni particolari, spesso conseguenza della mancanza di alcuni prodotti reperibili nel paese da cui provengono le stesse linee guida, come nel caso americano <sup>8</sup>, tutte concordano col fatto che la gestione del paziente con OA del ginocchio deve essere progressiva e deve tenere conto del rapporto rischi/benefici associato a ciascun trattamento. In particolare, nelle fasi iniziali di OA del ginocchio è raccomandata una terapia di fondo (*background*) che possa non solo migliorare alcuni parametri clinici come il dolore, ma anche avere degli effetti strutturali sull'articolazione (ad es. la riduzione della degradazione della cartilagine articolare).

In tal senso, un approccio condivisibile e supportato da importante letteratura scientifica <sup>6</sup> è quello di raccomandare i SYSADOA di grado farmaceutico come terapia di fondo e il ricorso alla persistenza dei sin-

## Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di aver ricevuto finanziamenti o ha in atto contratti o altre forme di finanziamento con IBSA, Mylan, Viatrix, Fidia, MSD.

**How to cite this article:** Veronese N. La gestione della terapia farmacologica con condroitina solfato nell'artrosi: dalle linee guida alla pratica clinica. Rivista SIMG 2022;29(4):40-42.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

tomi ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) che potranno essere assunti in forma topica (indicati in caso di dolore lieve-moderato e maggiormente tollerabili) oppure orale (efficaci sul dolore più severo, ma associati a rischio di effetti collaterali a livello renale, gastrointestinale e cardiovascolare) <sup>6</sup>.

Nell'approccio clinico al paziente affetto da OA del ginocchio, in particolare nelle fasi iniziali, è importante dunque ricordare che l'effetto sul dolore dei SYSADOA è a lenta insorgenza. Risulta importante, pertanto, impostare sin dall'inizio una strategia combinata per la gestione del dolore del paziente che preveda una *background therapy*, ma anche una terapia antidolorifica al bisogno, con indicazioni chiare e precise sui dosaggi massimi consentiti e su come assumere la terapia in modo corretto al fine di evitare una bassa compliance al trattamento di fondo.

### Condroitina solfato: dati di efficacia dagli studi clinici

Tra i SYSADOA disponibili, uno dei più noti, con maggiori evidenze di efficacia clinica è CS. È importante ricordare che i principali studi che hanno suggerito l'efficacia clinica di questa molecola sono stati condotti usando CS a dosi farmacologiche, in forma di medicinale e, dunque, di alta qualità farmaceutica <sup>6</sup>. Tali prodotti, infatti, garantiscono una quantità sufficiente di CS per un effetto farmacologico adeguato a livello intracellulare nei condrociti, in grado di determinare poi l'attività antinfiammatoria, l'aumento della sintesi dei componenti della matrice cartilaginea (proteoglicani, collagene e acidi ialuronici) e la riduzione della degradazione della cartilagine, nonché la riduzione della necrosi e dell'apoptosi condrocitaria <sup>10</sup>.

Dal punto di vista clinico è sempre importante ricordare al paziente che la CS (come, in generale tutti i SYSADOA) è un farmaco *long-acting* e che l'effetto terapeutico si riscontra dopo alcune settimane di terapia <sup>6</sup> necessarie affinché la molecola espliciti la sua funzione a livello cellulare, interferendo con i meccanismi biochimici che governano l'osteoartrosi. Nella scelta del trattamento di un paziente affetto da OA bisogna cercare

di garantire innanzitutto il giusto dosaggio terapeutico e, vista la cronicità della terapia, prendere in considerazione forme farmaceutiche che possano agevolare l'assunzione per migliorare l'aderenza terapeutica. In tal senso, è importante sottolineare che la scelta di trattamenti che richiedono un minor numero di assunzioni giornaliere può aumentare l'aderenza da parte del paziente, soprattutto in caso di politerapia <sup>11,12</sup> e, nel caso di trattamento con CS, il dosaggio ottimale di CS è compreso tra 800 e 1200 mg come riportano Pavelka et al. <sup>25</sup>.

Sono numerose le evidenze che dimostrano l'efficacia del trattamento con CS a dosi farmacologiche per l'OA. Nel loro studio sull'OA dell'anca, Conrozier e Vignon <sup>13</sup> hanno dimostrato che CS portava a un miglioramento statisticamente significativo rispetto al placebo in molti parametri essenziali, come il dolore. Per quanto riguarda l'OA del ginocchio, la letteratura è più abbondante. Il gruppo di Uebelhart <sup>14,15</sup> ha condotto uno studio pilota e uno studio randomizzato controllato. Nello studio pilota, CS è stata associata a una stabilizzazione dell'ampiezza dello spazio dell'articolazione femorotibiale mediale (*joint space narrowing*, JSW), un importante parametro radiologico di progressione della condizione osteoartrosica. Nello studio randomizzato controllato con placebo, l'uso di CS ha condotto a un miglioramento dell'indice di Lequesne, un comune parametro per la disabilità usato in reumatologia. Nello stesso studio, la progressione radiologica dell'OA era più lenta nel gruppo trattato con CS rispetto al placebo. Tali evidenze suggeriscono che, oltre all'azione clinica, l'effetto di CS sul restringimento della rima articolare JSW ha fornito ulteriori prove a sostegno delle proprietà di modificatore strutturale di CS nell'OA del ginocchio. Tali importanti evidenze radiologiche sono state confermate da Michel et al. <sup>16</sup> in 150 pazienti trattati con OA del ginocchio. In uno studio prospettico aperto, Radrigàn et al. <sup>17</sup> hanno osservato dopo 3 mesi di trattamento un miglioramento del 44,4% nell'indice di Lequesne e del 56,8% (destra) e 61,7% (sinistra) della scala VAS nel dolore al ginocchio. Dopo ulteriori 3 mesi, i parametri erano ancora significativamente migliori rispetto ai valori basali. In tale studio, si è notato che l'effetto residuo

è stato più marcato nei pazienti < 65 anni e in quelli con minore danno radiologico alla valutazione basale. Kahan et al. <sup>18</sup> hanno studiato gli effetti di CS sulla progressione dell'OA del ginocchio dopo un periodo di trattamento di 2 anni. Il gruppo trattato con CS ha avuto una perdita ridotta di JSW minimo rispetto al gruppo PLB. La percentuale di pazienti con progressione radiografica  $\geq 0,25$  mm era inferiore nel gruppo CS rispetto al placebo. Anche il parametro dolore risultava migliorato più velocemente nel gruppo CS che nel gruppo trattato con placebo. Möller et al. <sup>19</sup> hanno riportato che dopo 3 mesi di terapia, CS risultava più efficace del placebo in termini di dolore, disabilità e riduzione dell'uso di paracetamolo al bisogno. Allo stesso tempo, nello studio di intervento di Wildi et al. <sup>20</sup>, il gruppo CS ha mostrato una perdita di volume di cartilagine significativamente inferiore rispetto al gruppo placebo già a 6 mesi, con una differenza significativa a 12 mesi.

Montfort <sup>21</sup> ha invece concentrato la propria attenzione su un altro aspetto dell'OA del ginocchio, cioè la sinovite, riportando che CS, a differenza di paracetamolo, ha ridotto la sinovite e i sintomi nei pazienti con gonartrosi. Lo studio ha inoltre dimostrato anche una diminuzione dei livelli sinoviali e plasmatici di chemochine infiammatorie nel gruppo trattato con CS, confermando ulteriormente un'importante azione antinfiammatoria.

È importante riportare lo studio di Reginster et al. <sup>22</sup> in quanto questi colleghi, confrontando il trattamento per 6 mesi con CS e celecoxib, hanno osservato che entrambi determinano riduzioni simili in termini di dolore e disabilità. Nello studio del gruppo Pelletier et al. <sup>27</sup> si è visto, inoltre, che sebbene CS e celecoxib abbiano registrato risultati altrettanto efficaci in una serie di parametri (miglioramento del versamento e/o il gonfiore articolare, punteggio totale WOMAC, punteggio del dolore WOMAC, riduzione del dolore valutato con scala VAS e la qualità della vita), il trattamento con CS era superiore a celecoxib nella riduzione della perdita di volume della cartilagine misurata mediante risonanza magnetica.

Morreale et al. <sup>23</sup>, confrontando CS con diclofenac, hanno osservato che diclofenac ha avuto un effetto sul dolore più rapido ma

che il trattamento con 1200 mg/die di CS è associato a un'efficacia sintomatica e sulla disabilità più duratura.

Dunque, dal punto di vista clinico la raccomandazione finale è quella di cercare di facilitare l'aderenza alla terapia ed evitare i *drop-out* attraverso l'uso di preparati farmaceutici a elevato contenuto di principio attivo, che garantiscano risultati di efficacia attesi e dimostrati negli studi, come l'uso di formulazioni quanto più pratiche per il paziente.

## Conclusioni

Le evidenze alla base dell'efficacia della CS di grado farmaceutico sono dunque moltissime ma è importante per il raggiungimento dei risultati di efficacia attesi prestare particolare attenzione ad aspetti pratici. In particolare, alla luce delle evidenze e delle più recenti linee guida, si raccomanda il trattamento con formulazioni medicinali che garantiscano un effetto farmacologico. Dal punto di vista pratico, al fine di aumentare l'aderenza al trattamento è opportuno ricordare al paziente che l'effetto di CS, una molecola dal meccanismo d'azione peculiare che agisce sugli equilibri biochimici che scatenano il processo osteoartrosico, richiede alcuni mesi di trattamento per essere espletato, ma che una volta raggiunto è durevole nel tempo, a differenza di quanto accade con gli antinfiammatori che agiscono esclusivamente sul sintomo del dolore, e da impiegare con cautela in base al profilo di rischio cardiovascolare o gastrointestinale del paziente. Infine, soprattutto nei pazienti che già assumono altri medicinali, è sempre utile ricorrere a formulazioni che richiedono un ridotto numero di assunzioni giornaliere e ben tollerate, soprattutto per trattamenti a lungo termine, come nel caso della terapia con SYSADOA per l'osteoartrosi.

## Bibliografia

- Reginster J-Y, Veronese N. Highly purified chondroitin sulfate: a literature review on clinical efficacy and pharmaco-economic aspects in osteoarthritis treatment. *Aging Clin Exp Res* 2021;33:37-47.
- Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics* 2013;39:1-19.
- Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet* 2019;393:1745-59.
- Xia B, Chen D, Zhang J, et al. Osteoarthritis pathogenesis: a review of molecular mechanisms. *Calcif Tissue Int* 2014;95:495-505.
- Vannini F, Spalding T, Andriolo L, et al. Sport and early osteoarthritis: the role of sport in aetiology, progression and treatment of knee osteoarthritis. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 2016;24:1786-96.
- Bruyère O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2019;49:337-50.
- du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther* 2014;142:362-74.
- Bannuru RR, Osani M, Vaysbrot E, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartil* 2019;27:1578-89.
- Nelson AE, Allen KD, Golightly YM, et al. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: the chronic osteoarthritis management initiative of the US bone and joint initiative. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:701-12.
- Volpi N, Mantovani V, Galeotti F, et al. Oral bioavailability and pharmacokinetics of non-animal chondroitin sulfate and its constituents in healthy male volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2019;8:336-45.
- Jimmy B, Jose J. Patient medication adherence: measures in daily practice. *Oman Med J* 2011;26:155.
- Toh MR, Teo V, Kwan YH, et al. Association between number of doses per day, number of medications and patient's non-compliance, and frequency of readmissions in a multi-ethnic Asian population. *Prev Med Rep* 2014;1:43-7.
- Conrozier T, Vignon E. Effet du sulfate de chondroïtine dans le traitement de l'arthrose de la hanche. *Etude en double aveugle versus placebo* *Litera Rheum* 1992;14:69-75.
- Uebelhart D, Eugene J-MT, Delmas PD, et al. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartil* 1998;6:39-46.
- Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartil* 2004;12:269-76.
- Michel BA, Stucki G, Frey D, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2005;52:779-86.
- Radrián F, Gutiérrez M, Neira Ó, et al. Estudio de la Eficacia del Condroitín 4 y 6 Sulfato en los Síntomas de la Artrosis de Rodilla. *Reumatología* 2007;23:33-41.
- Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: The study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism: Official Arthritis Rheumatol* 2009;60:524-33.
- Möller I, Pérez M, Monfort J, et al. Effectiveness of chondroitin sulphate in patients with concomitant knee osteoarthritis and psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Osteoarthritis Cartil* 2010;18:S32-40.
- Wildi LM, Raynaud J-P, Martel-Pelletier J, et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis* 2011;70:982-9.
- Monfort J, Escudero P, Orellana C, et al. Chondroitin sulfate decreases chemokine levels and synovitis in knee osteoarthritis patients. *Arthritis Rheum* 2012;64:1101.
- Reginster J-Y, Dudler J, Blicharski T, et al. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis* 2017;76:1537-43.
- Morreale P, Manopulo R, Galati M, et al. Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *Int J Rheumatol* 1996;23:1385-91.
- Bourgeois P, Chales G, Dehais J, et al. Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1200 mg/day vs chondroitin sulfate 3x 400 mg/day vs placebo. *Osteoarthritis Cartil* 1998;6:25-30.
- Pavelka K, Manopulo R, Bucsi L. Double-blind, dose-effect study of oral chondroitin 4 & 6 sulfate 1200 mg, 800 mg, 200 mg, and placebo in the treatment of knee osteoarthritis. *Litera Rhum* 1999;24:21-30.
- Zegels B, Crozes P, Uebelhart D, et al. Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study. *Osteoarthritis Cartil* 2013;21:22-7.
- Pelletier J-P, Raynaud J-P, Beaulieu AD, et al. Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study. *Arthritis Res Ther* 2016;18:1-12.