

On Medicine

RIVISTA SCIENTIFICA INDIPENDENTE QUADRIMESTRALE



Il parere del farmacologo
*Micosi cutanee: appropriatezza terapeutica
e antimicotico-resistenza*
Massimo Collino

- **Endometriosi: dall'aetiologia alla terapia**
Antonio Laganà
- **Condroitin solfato di grado farmaceutico: conferme e novità dallo studio CONCEPT**



Quest'opera è protetta dalla legge sul diritto d'autore. Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla ristampa, all'utilizzo di illustrazioni e tabelle, alla registrazione su microfilm o in database, o alla riproduzione in qualsiasi altra forma (stampata o elettronica) rimangono riservati anche nel caso di utilizzo parziale. La riproduzione di quest'opera, anche se parziale, è ammessa solo ed esclusivamente nei limiti stabiliti dalla legge sul diritto d'autore ed è soggetta all'autorizzazione dell'editore. La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla legge.

© Sintesi InfoMedica S.r.l.

Sebbene le informazioni contenute nella presente opera siano state accuratamente vagliate al momento della stampa, l'editore non può garantire l'esattezza delle indicazioni sui dosaggi e sull'impiego dei prodotti menzionati e non si assume pertanto alcuna responsabilità sui dati riportati, che dovranno essere verificati dal lettore consultando la bibliografia di pertinenza.



Copyright © 2016 by Sintesi InfoMedica S.r.l.
Via Ripamonti, 89 - 20141 Milano (MI)
Tel. +39 02 56665.1 - Fax +39 02 97374301

OnMedicine - Reg. Trib. di Milano n. 63 del 30/01/2007

Direttore responsabile: Alberto De Simoni
Marketing e vendite: Marika Calò

Luglio 2016

SOMMARIO

4 INTERVISTA



Luigi Grazioli

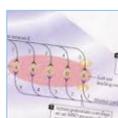
5 FOCUS



**ENDOMETRIOSI:
DALL'AETIOLOGIA
ALLA TERAPIA**

Antonio Laganà

7 APPROFONDIMENTI



**FISIOPATOLOGIA
DEL PROCESSORE
BINEURALE**

Sandro Burdo

8 IL PARERE DEL FARMACOLOGO



**MICOSI CUTANEE:
APPROPRIATEZZA
TERAPEUTICA E
ANTIMICOTICO-
RESISTENZA**

Massimo Collino

12 IN EVIDENZA



**CONDROITIN
SOLFATO
DI GRADO
FARMACEUTICO:
CONFERME E
NOVITÀ DALLO
STUDIO CONCEPT**

BOARD SCIENTIFICO

Giorgio Walter Canonica
Allergologo

Antonio Ceriello
Diabetologo

Aldo De Rosa
Urologo

Fernando Di Benedetto
Pneumologo

Marco Guelfi
Ortopedico

Giovanni Carlo Isaia
Geriatra

Antonio Simone Laganà
Ginecologo

Giorgio Lambertenghi
Ematologo

Giovanni Minisola
Reumatologo

Vincenzo Montemurro
Cardiologo

Donato Rosa
Ortopedico

Raul Saggini
Fisiatra

Leonardo Scarzella
Neurologo

Enzo Silvestri
Radiologo

Editoriale

De Simoni A

Gentili lettori,

È con piacere che vi presentiamo il secondo numero di On Medicine di quest'anno, ricco di nuovi interessanti spunti a firma di professionisti della Medicina italiana. La peculiare caratteristica della nostra rivista ci consente di proporvi anche contributi multimediali, per questo nella sezione approfondimenti di questa nuova edizione troverete un video sulla binauralità realizzato in collaborazione con AMPLIFON dal Dottor Sandro Burdo, specialista in Audiologia impegnato nella cura di sordità e acufeni.

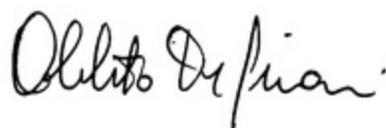
"Sfogliando" le nuove pagine di On Medicine potrete ascoltare anche un commento del Dottor Luigi Grazioli, Direttore della 1ª Sezione di Radiologia del Dipartimento di Diagnostica per Immagini dell'A.O. Spedali Civili di Brescia e approfondire il tema delle micosi cutanee e dell'appropriatezza terapeutica e antimicotico-resistenza nella nostra rubrica curata dal Farmacologo, per l'occasione il Professor Massimo Collino, del Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco dell'Università degli Studi di Torino.

Questa nuova uscita porta anche il contributo del Dottor Antonio Simone Laganà, che ci ha offerto un interessante focus sull'endometriosi e al quale diamo il benvenuto quale nuovo membro del board scientifico della Rivista. Il Dottor Laganà è uno specialista in Ginecologia e Ostetricia, membro di numerose società scientifiche e autore e coautore di numerose pubblicazioni su riviste scientifiche nazionali e internazionali, il suo contributo saprà senza dubbio garantire ulteriore rigore scientifico e pregio alla nostra Rivista.

Vi invitiamo a consultare la sezione Congressi, aggiornata con gli ultimi appuntamenti previsti in Italia nei prossimi mesi nella principali aree di interesse medico e l'area news, dove vi abbiamo proposto una piccola selezione delle notizie più interessanti in campo sanitario. A questo punto non mi resta che augurarvi di trascorrere una serena pausa estiva e darvi appuntamento al prossimo numero, in uscita per la fine di settembre.

Buona lettura,

Il direttore responsabile



INTERVISTA

Intervista Dott. Luigi Grazioli

Grazioli L

Vi proponiamo in questo numero
una breve intervista al

Dottor Luigi Grazioli

*Direttore della 1ª Sezione di Radiologia
del Dipartimento di Diagnostica per Immagini
dell'A.O. Spedali Civili di Brescia*

Luigi Grazioli

Direttore della 1ª Sezione di Radiologia

Dipartimento di Diagnostica per Immagini dell'A.O. Spedali Civili di Brescia

Guarda l'intervista su:
www.onmedicine.it

Endometriosi: dall'aetiologia alla terapia

Laganà AS

L'endometriosi può essere definita come una condizione data dalla presenza e crescita estrogeno-dipendente di tessuto endometriale funzionale, ghiandole e stroma, al di fuori della cavità uterina.¹ Secondo gli ultimi dati epidemiologici, colpisce dal 2 al 10% delle donne in età riproduttiva, e fino al 50% delle donne infertili.² I fattori di rischio per tale patologia sono: mestruazioni di durata breve, abbondanti; nulliparità o bassa parità (per la maggiore esposizione alle mestruazioni e insulti ormonali); alterazioni anatomiche delle strutture di origine Mülleriana. Al contrario, tutte le condizioni che provocano diminuzione dei livelli di estrogeni inibiscono lo sviluppo dell'endometriosi.³ Per capire l'eziologia dell'endometriosi è fondamentale chiarire due punti: il primo è come arrivano le cellule endometriali in sede ectopica, il secondo è quale meccanismo ne permette l'impianto e la proliferazione. A tal proposito sono state formulate diverse ipotesi etiopatogenetiche:^{4,5} trasporto retrogrado tubarico delle cellule endometriali sfaldate dopo la mestruazione; disseminazione delle cellule endometriali attraverso il drenaggio venoso o linfatico uterino; impianto "iatrogeno" di cellule endometriali dopo esiti di chirurgia pelvica/addominale; derivazione embrionaria degli impianti endometriosisici per alterazioni dell'organogenesi delle strutture di origine Mülleriana; azione degli inquinanti ambientali. Qualunque sia la teoria etiopatogenetica verosimilmente corretta, le cellule endometriali presenti in cavità pelvica (sede ectopica) dovrebbero venire attaccate ed eliminate dal sistema immunitario (macrofagi residenti e cellule mononucleate del sangue periferico). Al contrario, nella malattia le cellule endometriali "evadono" la sorveglianza del sistema immunitario e si impiantano e proliferano in cavità pelvica.⁶⁻⁸ Le sedi più frequenti dove si sviluppano le lesioni endometriosisiche sono: ovaio, salpinge, cavo del Douglas, legamenti dell'utero, setto retto-vaginale e peritoneo pelvico. Macroscopicamente tali lesioni potranno presentarsi come noduli rossastri, giallo-marroni o bluastri, aree fibrotiche brune o biancastre, lesioni rosse appiattite simili a petecchie, formazioni cistiche di diametro anche notevole ("endometriomi"), aderenze velamentose o tenaci (fino al quadro di "pelvi congelata"). A livello istologico queste cellule appaiono del tutto simili a quelle endometriali, e formano ghiandole a epitelio cilindrico circondate da stroma molto vascolarizzato. Tali cellule rispondono alla stimolazione ciclica degli estrogeni e del progesterone andando incontro a uno sfaldamento emorragico. Sulla base della sede e gravità degli impianti, l'endometriosi viene suddivisa in 4 stadi secondo la classificazione dell'*American Society for Reproductive Medicine*.⁹ La malattia può essere asintomatica nel 20-25% dei casi, oppure può manifestarsi con un corteo di sintomi e segni, definito da: dismenorrea (dolore mestruale); algie pelviche intermestruali; dispareunia (dolore durante i rapporti); sterilità/infertilità; dolore pelvico cronico.^{10,11} La diagnosi di tale patologia inizia da un'accurata anamnesi, cui segue una visita ginecologica (che risulta spesso negativa). Ci si avvale anche del supporto dell'ecografia, utile nella diagnosi di endometriomi e di malattia che infiltra il setto rettovaginale, la vescica o l'uretere. In casi molto selezionati si potranno utilizzare anche altre metodiche, quali la Risonanza Magnetica Nucleare, il clisma opaco, l'ecografia transrettale, il clisma TAC o la cistoscopia. Le indagini sierologiche potranno evidenziare in alcuni casi un rialzo del valore del CA125, anche se bisogna considerare che sono in fase di verifica nuovi marcatori da dosare a livello ematico e urinario.² Il "gold standard" per la diagnosi è però attualmente rappresentato dalla laparoscopia, da riservare come ultima analisi soprattutto se si prevede di intervenire chirurgicamente.² Per quanto riguarda la terapia medica ci si avvale di diverse sostanze, quali gli estroprogestinici orali in regime continuativo, il danazolo, gli analoghi del GnRH, il gestrinone, i gestageni e gli antagonisti del progesterone, che complessivamente mirano a sopprimere la secrezione di GnRH e gonadotropine (FSH e LH), ridurre i livelli di estrogeni e progesterone e quindi ridurre la crescita degli impianti.¹² La terapia chirurgica attualmente è principalmente laparoscopica, per il ridotto rischio di emorragia nel corso dell'intervento, la minore incidenza di aderenze post-operatorie, la riduzione della degenza e della convalescenza e il minimo danno estetico.¹³ Una delle nuove

prospettive della chirurgia mini-invasiva è rappresentata altresì dalla chirurgia robotica. Qualunque sia la tecnica chirurgica utilizzata, è fondamentale l'eradicazione di tutto il tessuto patologico, l'elettrocoagulazione dei focolai peritoneali e, per quanto possibile, il ripristino della normale anatomia e la preservazione del parenchima ovarico indenne.

A cura di:

Laganà AS

Unità di Ginecologia ed Ostetricia,

Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "G. Barresi",

Università di Messina

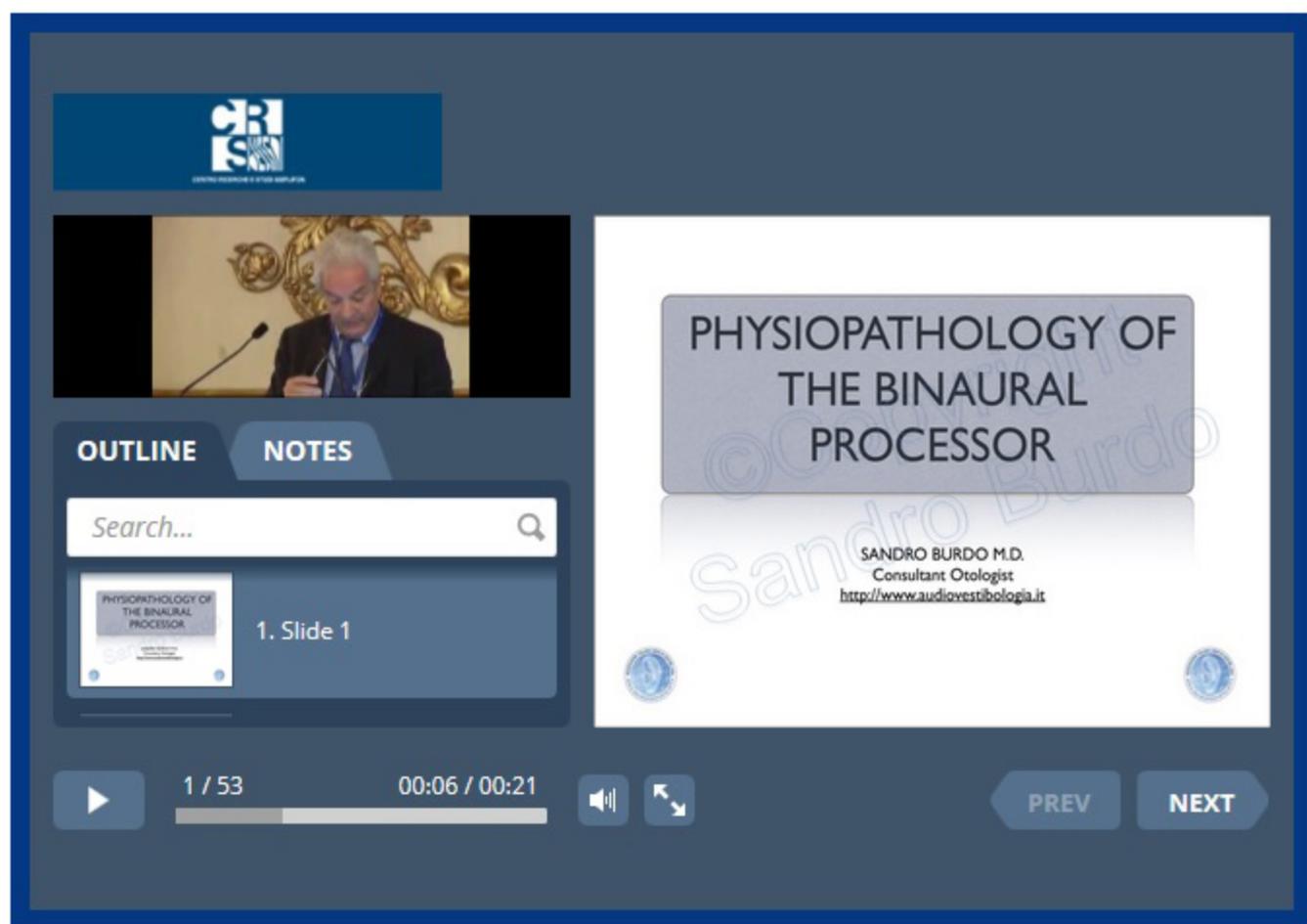
Bibliografia

1. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2009;360(3):268-79.
2. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C et al; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(3):400-12.
3. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E et al. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(5):261-75.
4. Laganà AS, Sturlese E, Retto G et al. Interplay between Misplaced Müllerian-Derived Stem Cells and Peritoneal Immune Dysregulation in the Pathogenesis of Endometriosis. *Obstet Gynecol Int.* 2013;2013:527041.
5. Sofo V, Götte M, Laganà AS et al. Correlation between dioxin and endometriosis: an epigenetic route to unravel the pathogenesis of the disease. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(5):973-86.
6. Sturlese E, Salmeri FM, Retto G et al. Dysregulation of the Fas/FasL system in mononuclear cells recovered from peritoneal fluid of women with endometriosis. *J Reprod Immunol.* 2011;92(1-2):74-81.
7. Salmeri FM, Laganà AS, Sofo V et al. Behavior of tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptor 1/tumor necrosis factor receptor 2 system in mononuclear cells recovered from peritoneal fluid of women with endometriosis at different stages. *Reprod Sci.* 2015;22(2):165-72.
8. Laganà AS, Triolo O, Salmeri FM et al. Natural Killer T cell subsets in eutopic and ectopic endometrium: a fresh look to a busy corner. *Arch Gynecol Obstet.* 2016 Jan 6. [Epub ahead of print].
9. Rock JA. The revised American Fertility Society classification of endometriosis: reproducibility of scoring. ZOLADEX Endometriosis Study Group. *Fertil Steril.* 1995;63(5):1108-10.
10. Triolo O, Laganà AS, Sturlese E. Chronic pelvic pain in endometriosis: an overview. *J Clin Med Res.* 2013;5(3):153-63.
11. Laganà AS, Condemi I, Retto G et al. Analysis of psychopathological comorbidity behind the common symptoms and signs of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;194:30-3.
12. Kodaman PH. Current strategies for endometriosis management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015;42(1):87-101.
13. Brown J, Farquhar C. An overview of treatments for endometriosis. *JAMA.* 2015;313(3):296-7.

APPROFONDIMENTI

Intervento Prof. Sandro Burdo

Burdo S



The screenshot shows a video player interface. At the top left, there is a logo for 'CRIS' (Centro Ricerche e Studi Audiologici). Below it is a small video window showing a man (Sandro Burdo) speaking at a podium. To the right of the video window is a large presentation slide. The slide title is 'PHYSIOPATHOLOGY OF THE BINAURAL PROCESSOR'. Below the title, it says 'SANDRO BURDO M.D. Consultant Otolologist' and provides a website URL: 'http://www.audiovestibologia.it'. The slide also features a large watermark 'Sandro Burdo' and two circular logos at the bottom. Below the video window, there is an 'OUTLINE' and 'NOTES' section. The 'OUTLINE' section shows a search bar with 'Search...' and a list of slides, with '1. Slide 1' selected. At the bottom of the player, there is a progress bar showing '1 / 53' and '00:06 / 00:21', along with play, volume, and navigation controls.

Sandro Burdo
Medico - Chirurgo Specialista in audiologia

Guarda l'approfondimento su:
www.onmedicine.it

IL PARERE DEL FARMACOLOGO

Micosi cutanee: appropriatezza terapeutica e antimicotico-resistenza

Collino M

Appropriatezza terapeutica nelle micosi

I criteri per considerare adeguato il trattamento delle dermatomicosi sono diversi. Un trattamento si può definire appropriato se il suo impiego è supportato da una diagnosi confermata da analisi di laboratorio; se il farmaco somministrato ha indicazione specifica per quella condizione e/o viene raccomandato da uno specialista esperto; oppure se il trattamento è ben tollerato, se viene prescritto secondo protocolli terapeutici validati e se ha un rapporto costo-beneficio favorevole.¹

Ciclopirox e la resistenza dei miceti

I miceti sono organismi che hanno sviluppato strategie di sopravvivenza in ambienti ostili a seguito dell'impiego in agricoltura di fungicidi e del sempre più diffuso ricorso ad antifungini per la profilassi o la terapia di condizioni morbose, anche a livello topico.² Ciclopirox è un fungicida impiegato da 30 anni, per il quale non sussistono segnalazioni di resistenza da molto tempo. Uno studio clinico ha messo in evidenza come un'esposizione a ciclopirox della durata di 6 mesi (vale a dire per circa 80 generazioni) di ceppi di *Candida albicans* è risultata costantemente attiva, mentre la sensibilità a fluconazolo è diminuita di 16 volte (Figura 1).³

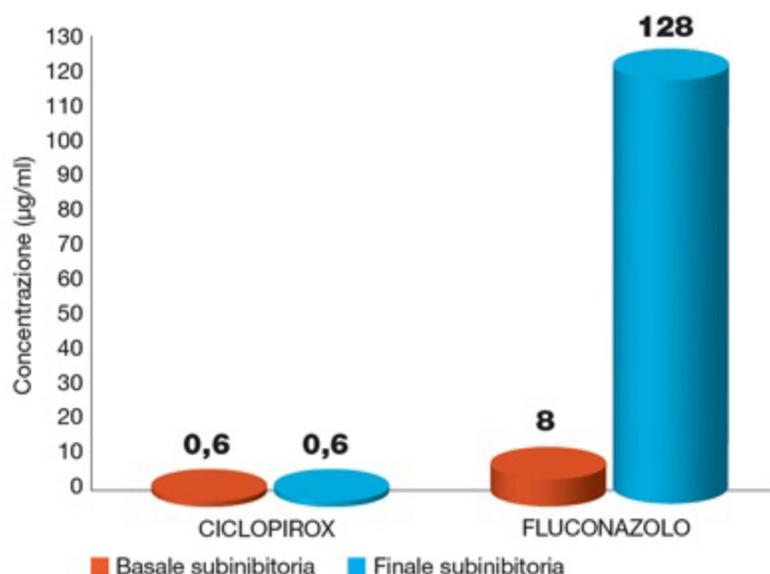


Figura 1. Resistenza di *Candida albicans* dopo esposizione a ciclopirox o fluconazolo (Elaboraz. grafica dati testuali)³

Fungicida multi-target:

Il meccanismo d'azione di ciclopirox prevede che questa molecola agisca simultaneamente sul nucleo, sul citoplasma e sui rivestimenti cellulari delle cellule del micete,³⁻⁵ modulando l'espressione di geni coinvolti nel metabolismo del ferro e interferendo con i processi mitotici e di condensazione della cromatina.³⁻⁵

L'effetto del fungicida consiste nel rallentare il metabolismo cellulare, bloccare l'attività di mitocondri, ribosomi, microsomi ed enzimi intracellulari³⁻⁵ e distruggere la parete e la membrana cellulare.³⁻⁵

La chelazione del ferro media l'azione a cascata e comporta la morte delle cellule micotiche in quanto il ferro è un componente centrale delle vie implicate nella vitalità, nella crescita e nella replicazione delle cellule micotiche.³⁻⁵

Ciclopirox è l'unico antifungino in grado di chelare questo elemento. Questa azione inibisce progressivamente, a cascata, sempre più enzimi ferro-dipendenti,³⁻⁵ bloccando la crescita e l'accessibilità all'ossigeno delle cellule del micete, provocandone infine la morte.³⁻⁵

L'azione chelante di ciclopirox porta inoltre a una riduzione della produzione di radicali liberi dell'ossigeno, effetto che, associato alla capacità di inibire la cascata dell'acido arachidonico, conferisce al farmaco anche un blando effetto antinfiammatorio.^{6,7} La concentrazione di ciclopirox nella cellula fungina può arrivare a essere fino a 200 volte superiore rispetto all'ambiente esterno, inoltre questa molecola non è metabolizzabile e la sua azione è irreversibile.⁵ L'elevata capacità di penetrazione transungueale della molecola consente di raggiungere concentrazioni elevate di farmaco tali da indurre la negativizzazione irreversibile delle colture micetiche in quasi il 100% dei pazienti.³

Trattamento delle dermatomicosi della cute e annessi

Ciclopirox e i derivati azolici sono considerati tra i farmaci di prima scelta nel trattamento topico delle candidiasi. In particolare, questa molecola risulta efficace in questa condizione anche in caso di resistenza agli azolici, ha un profilo rischio/beneficio migliore degli antifungini *per os* e una tollerabilità dimostrata.³ Nel trattamento topico delle onicomicosi la formulazione in veicolo volatile agisce attraverso evaporazione dello stesso, comportando la formazione di un film concentrato sulla superficie della lamina ungueale capace di fungere da deposito del principio attivo, in modo da facilitarne la diffusione (Figura 2).⁸

Nell'onicomicosi ciclopirox smalto, associato ad avulsione chimica, ha dimostrato un rapporto costo/beneficio migliore rispetto ad amorolfina soluzione ungueale.⁹

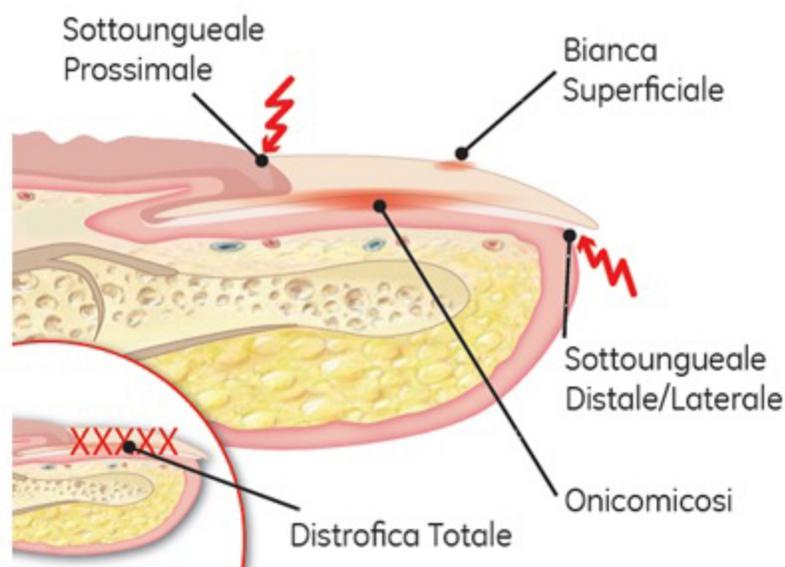


Figura 2. Quadro clinico di *tinea unguium*

In alcuni casi, in corso di dermatomicosi può verificarsi una sovrainfezione a livello cutaneo (Figura 3).

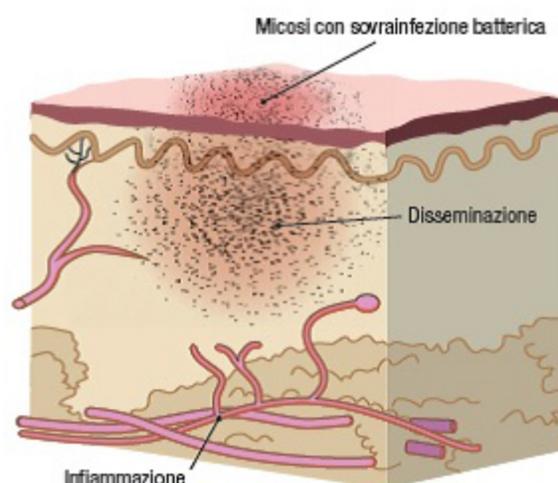


Figura 3. Sovrainfezione batterica in corso di dermatomicosi

Questa condizione è provocata da una disseminazione batterica che ha come conseguenza un'inflamazione del tessuto. In presenza di flogosi intensa e/o di sovrainfezione batterica l'impiego di ciclopirox è preferibile per le sue proprietà antinfiammatorie e per lo spettro d'azione che lo caratterizza, esteso anche ai batteri Gram positivi e ad alcuni comuni Gram negativi.^{8,10}

Conclusioni

Le conseguenze di un trattamento inadeguato delle micosi possono comportare non solo il completo insuccesso terapeutico, ma anche snaturare la morfologia delle lesioni, esporre a eventuali sovrainfezioni, prolungare i tempi di guarigione e sovraccaricare di costi inutili il Sistema Sanitario Nazionale e i pazienti stessi.¹ Secondo un recente studio clinico, la percentuale totale dei costi evitabili correlati a trattamenti inadeguati è risultata pari all'84%.¹ I casi più frequenti di inappropriata prescrizione riguardano l'uso non adeguato di antimicotici (per tipo di molecola, dosaggio, forma farmaceutica e durata della terapia) e di antibiotici, antistaminici e corticosteroidi. Ma anche la mancanza di una conferma diagnostica della condizione patologica da trattare può comportare una prescrizione non appropriata.¹

A cura di:

Collino M

Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università degli Studi di Torino

Bibliografia

- 1) Fiammenghi E et al. Cost analysis of inappropriate treatments for suspected dermatomycoses. *Farmacoeconomia. Health economics and therapeutic pathways* 2015;16(2):39-44.
- 2) Pfaller MA. Antifungal drug resistance: Mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *Am J Med* 2012;125(1 Suppl):S3-13.
- 3) Subissi A et al. Ciclopirox: recent nonclinical and clinical data relevant to its use as a topical antimycotic agent. *Drugs* 2010;70(16):2133-52.

- 4) Almeida B et al. An atypical active cell death process underlies the fungicidal activity of ciclopirox olamine against the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *FEMS Yeast Res* 2007;7(3):404-12.
- 5) Niewerth M et al. Ciclopiroxolamine treatment affects the expression pattern of *Candida albicans* genes encoding virulence factors, iron metabolism proteins, and drug resistance factors. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(6):1805-17.
- 6) Nakashima T et al. Inhibitory or scavenging action of ketoconazole and ciclopiroxolamine against reactive oxygen species released by primed inflammatory cells. *Br J Dermatol* 2007;156(4):720-7.
- 7) Sato E et al. Ciclopirox olamine directly scavenges hydroxyl radical. *Int J Dermatol* 2008;47(1):15-8.
- 8) Papini M et al. Micosi superficiali. Linee guida e raccomandazioni SIDeMaST 2014. Ed Pacini.
- 9) Paul C et al. A multicenter, randomized, open-label, controlled study comparing the efficacy, safety and cost-effectiveness of a sequential therapy with RV4104A ointment, ciclopiroxolamine cream and ciclopirox film-forming solution with amorolfine nail lacquer alone in dermatophytic onychomycosis. *Dermatology* 2013;227(2):157-64.
- 10) Gupta AK, Plott T. Ciclopirox: a broad-spectrum antifungal with antibacterial and anti-inflammatory properties. *Int J Dermatol* 2004;43 Suppl 1:3-8.

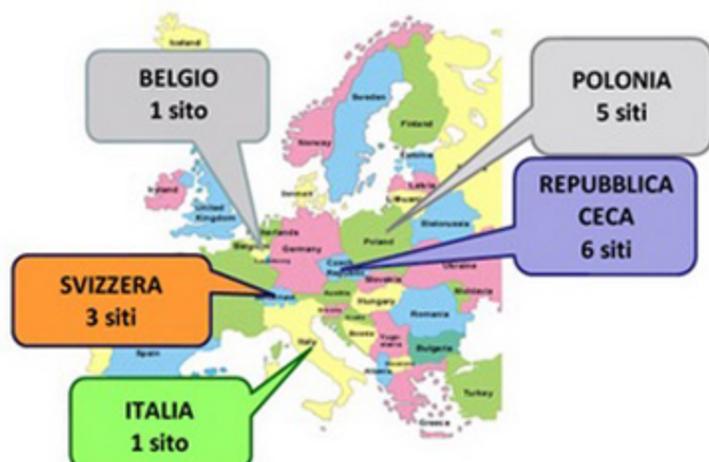
IN EVIDENZA

Condroitin solfato di grado farmaceutico: conferme e novità dallo studio CONCEPT

Condroitin solfato sodico di grado farmaceutico ha un'efficacia equivalente a celecoxib e significativamente superiore rispetto a placebo nel trattamento dell'osteoartrosi del ginocchio. È questa la principale conclusione dello studio di Fase III CONCEPT (Chondroitin vs Celecoxib vs Placebo Trial), un recentissimo trial clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, che il prof. Jean-Yves Reginster ha presentato per la prima volta lo scorso giugno nell'ambito del congresso di reumatologia EULAR 2016 di Londra.¹ Oltre a dimostrare la significativa efficacia di condroitin solfato in termini di riduzione del dolore e miglioramento della capacità funzionale dei pazienti, lo studio ha confermato il profilo di sicurezza e tollerabilità del farmaco, senza alcun evento avverso grave segnalato durante i 6 mesi di trattamento.^{1,2} Per il rigore metodologico del disegno, la numerosità del campione e la qualità delle analisi condotte, lo studio CONCEPT rappresenta un contributo importante alla ricerca sul trattamento dell'osteoartrosi del ginocchio, offrendo evidenze sicuramente utili a orientare nella scelta della migliore strategia terapeutica a lungo termine.¹

Uno studio ben disegnato

Le linee guida della European Medicines Agency per gli studi clinici sui medicinali impiegati nella terapia dell'osteoartrosi richiedono un confronto non solo con placebo, ma anche con un altro principio attivo e la valutazione di due endpoint co-primari di efficacia: il dolore e la capacità funzionale.³ A differenza di altri trial sul trattamento dell'OA del ginocchio, lo studio CONCEPT è stato disegnato in accordo con queste linee guida e l'efficacia e la sicurezza di condroitin solfato (CS) sono state confrontate vs. placebo e celecoxib, il farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) usato come standard di riferimento, durante un periodo di trattamento di 6 mesi. Lo studio, condotto in 16 centri europei (Figura 1), ha complessivamente coinvolto 604 pazienti con diagnosi di OA del ginocchio secondo i criteri dell'American College of Rheumatology, altamente sintomatici, con dolore e disturbi funzionali da almeno 3 mesi (Tabella 1): un campione numericamente adeguato e con caratteristiche clinico-demografiche tipiche per questa popolazione.^{1,2}



I pazienti sono stati randomizzati, secondo un disegno "double dummy", a ricevere per 182 giorni consecutivi CS 800 mg/die (n=199), placebo (n=205) o celecoxib 200 mg/die (n=200).^{1,2} In caso di dolore persistente era previsto l'impiego di paracetamolo come farmaco di salvataggio.¹ I due endpoint primari di efficacia erano la riduzione dal basale al termine dello studio dei punteggi relativi alla scala VAS di Huskissons per il dolore e all'indice algofunzionale di Lequesne.^{1,2}

Il tasso di drop-out è risultato in linea con le attese (attorno al 15%) e simile nei tre bracci di trattamento, sia per frequenza sia per cause, con 160 pazienti del gruppo CS che hanno completato i 6 mesi di trattamento previsti, 172 di quello placebo e 173 del gruppo celecoxib.¹

Caratteristica	Condroitin solfato (n=199)	Placebo (n=205)	Celecoxib (n=200)	p
Età (anni)	65,5±8,0	65,0±8,0	65,5±7,8	NS
Sesso (M/F)	43/156 (22%/78%)	53/152 (26%/74%)	39/160 (20%/80%)	NS
BMI (kg/m ²)	30,1±4,7	30,6±5,0	29,5±4,4	NS
Dolore alla VAS (mm)	70,9±9,8	69,9±10,3	69,7±10,2	NS
Indice di Lequesne	11,8±2,9	11,8±3,0	11,6±2,9	NS

BMI: indice di massa corporea; VAS: scala visuo-analogica; NS: non statisticamente significativo

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti al basale (media ± DS)¹

Risultati significativi per condroitin solfato di grado farmaceutico

CS ha dimostrato un'efficacia significativamente superiore rispetto a placebo ed equivalente a celecoxib in entrambi gli endpoint dello studio CONCEPT.^{1,2} Nello specifico, dopo 6 mesi di trattamento il punteggio VAS per il dolore si era ridotto del 52% nei pazienti trattati con CS (vs. 42% con placebo; p<0,05), senza alcuna differenza rispetto a celecoxib (Figura 2).¹ Risultati simili sono stati osservati relativamente all'indice di Lequesne, con una riduzione nei gruppi CS (-37%) e celecoxib (-36%) significativamente maggiore rispetto a placebo (-28%; p<0,05 per entrambi i farmaci), a indicare un miglioramento importante della capacità funzionale dei pazienti (Figura 3).¹

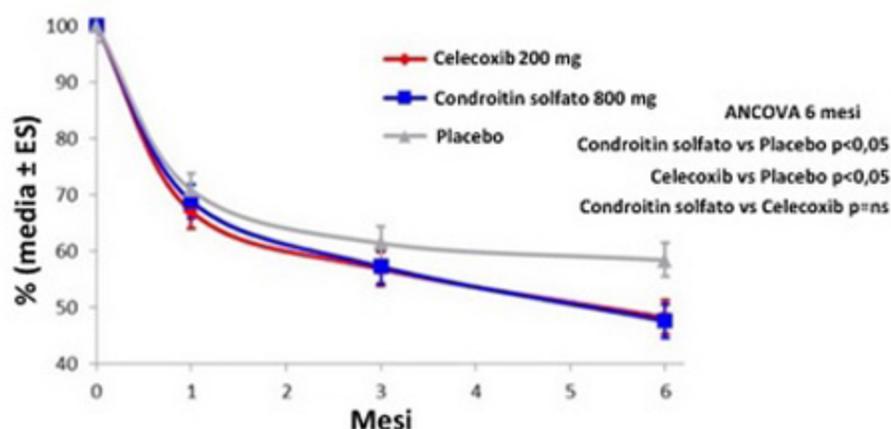


Figura 2. Riduzione del dolore (scala VAS)¹

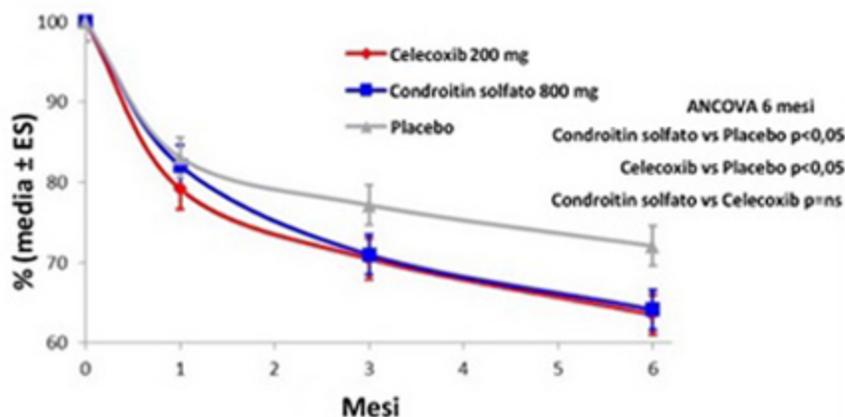


Figura 3. Miglioramento della capacità funzionale (indice di Lequesne)¹

L'efficacia di CS ha trovato ulteriore conferma nelle analisi relative alla percezione dei pazienti dei benefici del trattamento, con risultati migliori vs. placebo (differenza $\geq 10\%$) relativamente sia al Minimum Clinically Important Improvement (MCII, cioè il più piccolo miglioramento giudicato rilevante da un soggetto) sia al Patient Acceptable Symptoms State (PASS, cioè il più alto livello di sintomi accettato da un paziente per considerarsi in buone condizioni).¹ Da sottolineare, inoltre, come la maggioranza dei pazienti abbia espresso un giudizio buono/eccellente sull'efficacia di CS, con una differenza anche in questo caso statisticamente significativa rispetto a placebo ($p < 0,05$) (Figura 4).¹

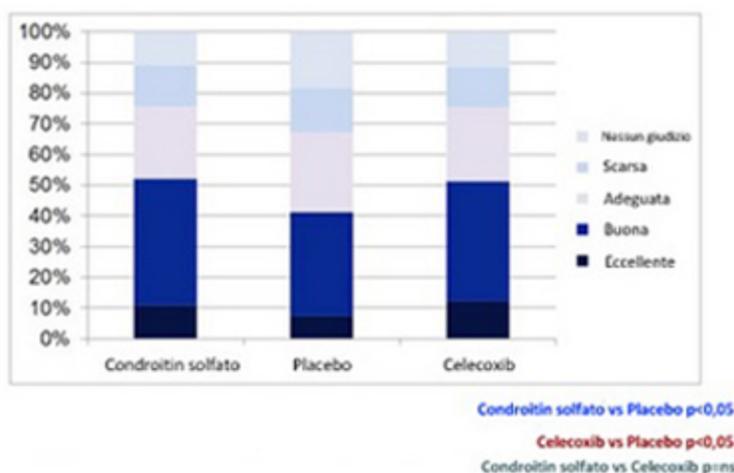


Figura 4. Giudizio dei pazienti sull'efficacia complessiva del trattamento a 6 mesi¹

Infine, lo studio CONCEPT ha anche confermato la sicurezza e la tollerabilità di CS, dimostrate già in numerosi trial clinici e in circa 30 anni di impiego in milioni di pazienti in tutto il mondo. Non sono state infatti riscontrate differenze significative tra i gruppi relativamente alla frequenza di comparsa di effetti indesiderati e nessun paziente ha lamentato eventi avversi gravi correlati al trattamento.¹

Un passo in avanti

Lo studio CONCEPT dimostra quindi che condroitin solfato di grado farmaceutico è un'opzione sicura e altamente attiva nel prevenire la perdita di capacità funzionale e nel migliorare il dolore nei pazienti con OA del ginocchio.¹ Secondo il prof. Reginster, coordinatore dello studio, in virtù della robustezza del disegno e delle analisi condotte, le evidenze emerse rappresentano un passo in avanti nella definizione di quali farmaci possano essere utilizzati efficacemente e con sicurezza nel trattamento a lungo termine dell'artrosi.¹

Bibliografia

1. Reginster J-Y. Pharmaceutical grade chondroitin sulphate is as efficacious as Celecoxib and better than placebo: Results of the ChONDroitin vs CElecoxib vs Placebo Trial (CONCEPT). Oral presentation at EULAR 2016 - IBSA Satellite Symposium, 8/6/2016 (disponibile in www.ibsa-international.com/eular2016).
2. Reginster J-Y et al. Pharmaceutical Grade Chondroitin Sulfate Improves Knee Osteoarthritis Symptoms More Than Placebo and As Much As Celecoxib: Results of the ChONDroitin vs CElecoxib vs Placebo Trial (CONCEPT). Submitted to ACR Annual Meeting 2016 (Study ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02079727).
3. CHMP/EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis. CPMP/EWP/784/97 Rev. 1, Jan 2010 (disponibile in www.ema.europa.eu).

Eventi di più comune riscontro in corso di collaborazione con Sintesi InfoMedica *

MUTAZIONI CREATIVE



IPERVISIONE STRATEGICA



EUFORIA DA SUCCESSO



* Data on file Sintesi Infomedica 2000-2016
ATTENZIONE. Gli effetti sono dose-dipendente e non transitori

INTOLLERABILMENTE EFFICACI

Siamo un'agenzia di comunicazione specializzata nell'area Healthcare; sviluppiamo strategie di informazione e formazione scientifica e le supportiamo attraverso un'ampia gamma di prodotti e servizi.

Siamo un team di professionisti con storie ed esperienze diverse, che condividono le proprie competenze per creare progetti innovativi di elevata qualità scientifica.

Siamo dei buoni ascoltatori e dei partner flessibili; rispondiamo in modo rapido alle richieste dei nostri clienti grazie a una struttura agile ed esperta.

Siamo una realtà nata e cresciuta in Italia, ma ci avvaliamo di specialisti internazionali per far parlare i nostri progetti in tutte le lingue.

Siamo così. Prendeteci, sul serio.



Soluzioni integrate per la comunicazione medico-scientifica

Via G. Ripamonti, 89 - 20141 Milano (Italia)
Tel. +39 02 56665.1 - Fax +39 02 97374301
www.sintesi-infomedica.it - info@sintesiinfomedica.it

