Rezultaty badania klinicznego MOZArT

Management of Osteoarthritis of the Knee with Zeel® and Traumeel® Injections

EULAR, Rome 2015

Europejska Liga do Walki z Chorobami Reumatycznymi

Anita Bania

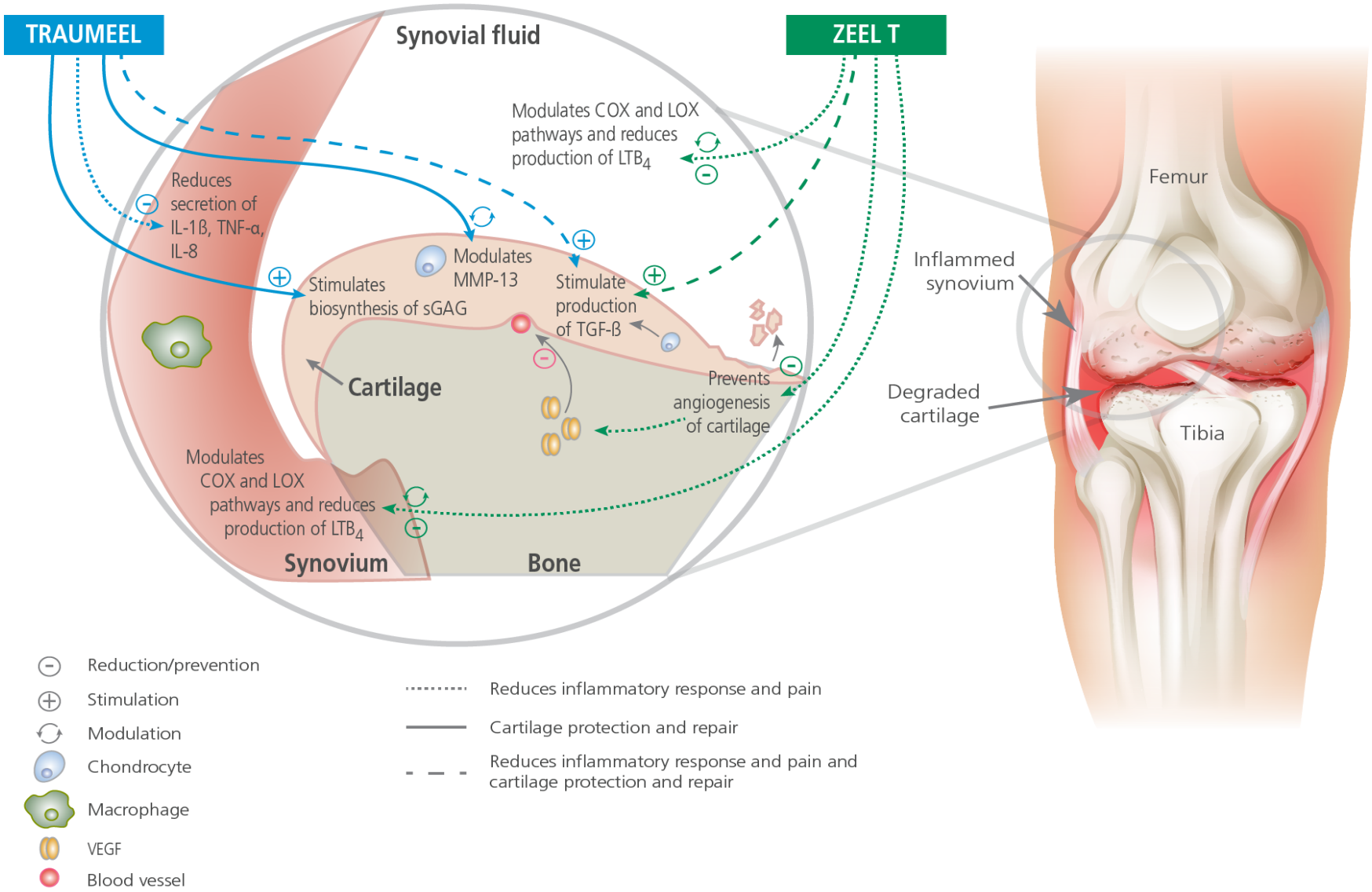
Obecne metody leczenia ChZS

LECZENIE	ZALETY	WADY
Intra-articular		
GKS	▪ Spójne dowody skuteczności ▪ Tanie ▪ Procedura IA nie stwarza większych obaw dotyczących bezpieczeństwa	▪ Krótki czas działania ▪ Brak właściwych dawek i częstotliwości terapii ▪ Nie sposób przewidzieć, którzy pacjenci będą odpowiadać na leczenie ▪ Chondrotoksyczne efekty i systemowe dznp
Kwas hialuronowy	▪ Dłuższy czas działania vs GKS ▪ Procedura IA nie stwarza większych obaw dotyczących bezpieczeństwa	▪ Niespójne wyniki ▪ Drogie
Doustne		
Acetaminophen (paracetamol)	▪ Łatwo dostępny i tani	▪ Słabo działa przeciwbólowo ▪ Ryzyko uszkodzenia wątroby ▪ Przedawkowanie możliwe z powodu dostępności OTC
Nie-selektywne NLPZ	▪ Średnio skuteczne	▪ Nie dla pacjentów z chorobami współistniejącymi ▪ Ryzyko gastrotoksyczności, kardiotoksyczności i nefrotoksyczności ▪ Nie zaleca się do nieprzerwanego długotrwałego leczenia
Selektywne NLPZ	▪ Skuteczność porównywalna do nie-selektywnych NLPZ ▪ Niższa GI toksyczność przy krótkotrwałym użytkowaniu	▪ Nie dla pacjentów z chorobami współistniejącymi ▪ Ryzyko gastrotoksyczności, kardiotoksyczności i nefrotoksyczności ▪ Nie zaleca się do nieprzerwanego długotrwałego leczenia
Opioidy	▪ Skuteczność szczególnie mocniejszych	▪ Toksyczności może spowodować odstąpienie od leczenia
Miejscowe		
Nie-selektywne NLPZ	▪ Podobna skuteczność do odpowiedników oral ▪ Znacznie mniejsze ryzyko dznp ▪ Dla pacjentów z chorobami współistniejącymi	▪ Może powodować niepożądane reakcje skórne ▪ Brak dowodów skuteczności przy długotrwałym stosowaniu
Kapsaicyna	▪ Przeciwbólowa skuteczność	▪ Może powodować niepożądane reakcje skórne ▪ Uszkadza nerwy czuciowe ▪ Może zwiększać ryzyko owrzodzeń goleni w *diabetes mellitus*

Traumeel i Zeel T - Substancje aktywne (a’14)

Traumeel	Zeel T
Achillea millefolium	Acidum DL-alpha liponicum
Aconitum napellus	*Arnica montana*
Arnica montana	*Cartilago suis*
Atropa belladonna	Coenzyme A
Bellis perennis (Daisy)	*Embryo totalis suis*
Calendula officinalis	*Funiculus umbilicalis suis*
Matricaria recutita	*Nadidum*
Echinacea angustifolia	*Natrium diethyloxalaceticum*
Echinacea purpurea	*Placenta totalis suis*
Hamamelis virginiana	*Rhus toxicodendron*
Calcium sulfide (otherwise: Hepar sulfuris)	*Sanguinaria canadensis*
Hypericum perforatum	*Solanum dulcamara*
Mercurico-amidonitrate (otherwise: *Mercurius solubilis Hahnemanni*)	Sulfur
Symphytum officinale	*Symphytum officinale*

Traumeel S i Zeel T działają na sieć biochemicznych markerów zapalenia w OA



1. Porozov S, et al. *Clin Dev Immunol*. 2004;11:143–149. 2. Heine H, et al. *Biomed* Ther. 1998;224–226. 3. Jäggi R, et al. *Inflamm Res*. 2004;53:150–157. 4. Tunón H, et al. *J Ethnopharmacol*. 1995;48:61–76. 5. Basini G, et al. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1095:371–376. 6. Basini G, et al. *Biofactors*. 2007;29:11–18. 7. Seilheimer B, et al. *Eur J Integr Med*. 2009;1:252–253.

Wielopłaszczyznowe działanie

1. Modulowanie zapalenia i redukcja bólu

Traumeel i Zeel T

- ✓ Stymuluje produkcję TGF-β i hamuje syntezę większości prozapalnych mediatorów[1]

Traumeel

- ✓ Redukuje sekrecję wczesnych prozapalnych mediatorów: TNF-α, IL-1 i IL-8 redukując ostry stan zapalny[2]

Zeel T

- ✓ Moduluje COX-2 i COX -1 , LOX-5 redukując produkcję leukotrienów B4 (redukcja zapalenia) i prostaglandyn E2 (redukcja bólu)[3–5]
- ✓ Hamuje angiogenezę w chrząstce stawowej[6,7]

2. Ochrona chrząstki stawowej

Traumeel i Zeel T

- ✓ Opóźnia progresję degradacji chrząstki stawowej[8,9,10]
- ✓ Stymuluje produkcję przeciwzapalnego TGF-β modulując degradację chrząstki stawowej, polepsza żywotność chondrocytów[1,9,11]

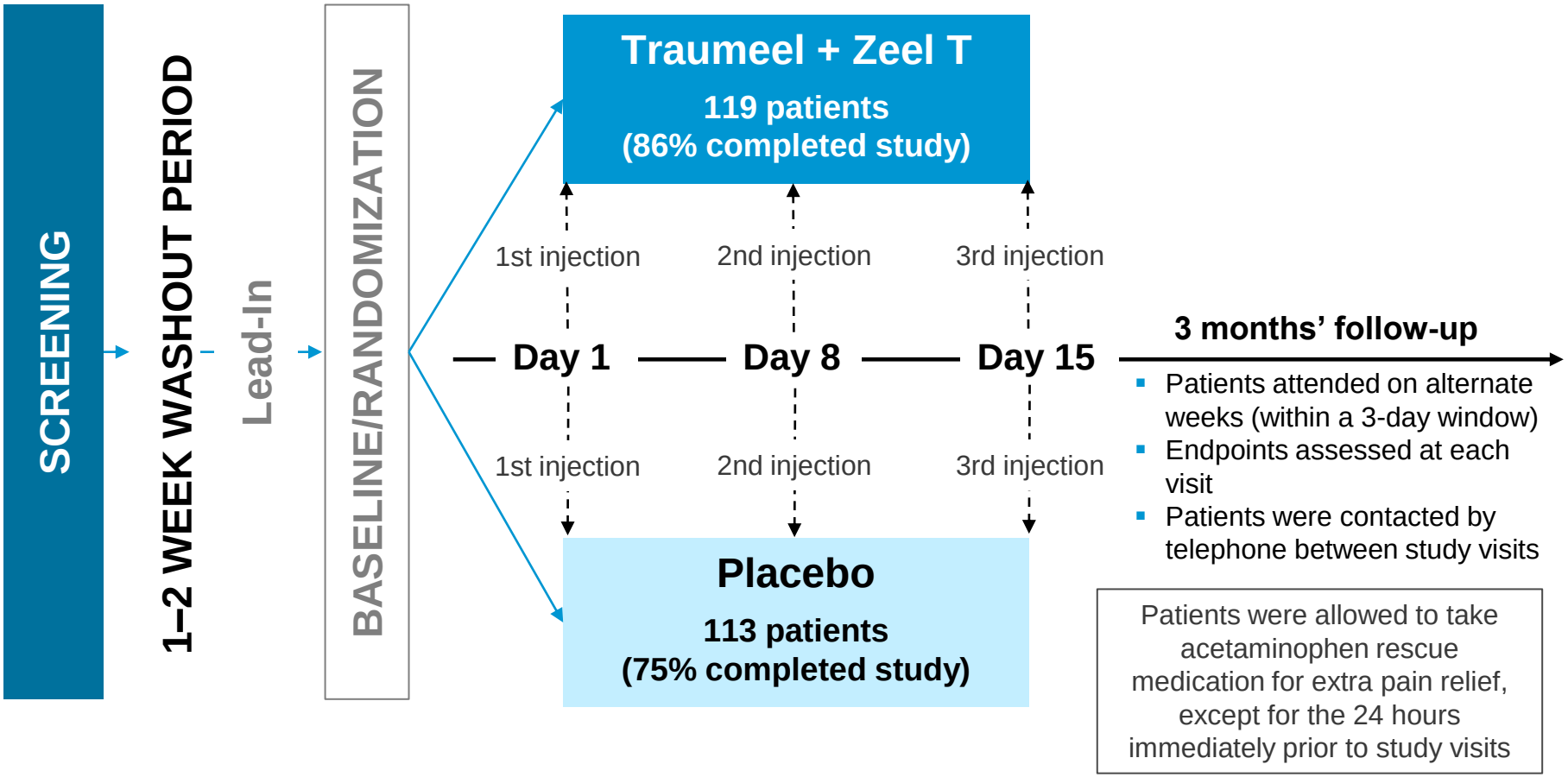
Traumeel

- ✓ Moduluje MMP-13 chroniąc chrząstkę stawową[9]
- ✓ Stymuluje biosyntezę sGAG (składnik ECM) poprawiając jakość chrząstki stawowej[9]
- ✓ Nasila eliminację obrzęku, rekonstrukcję tkanek i proces gojenia[12,13]

1. Heine H, et al. *Biomed Ther*. 1998;16:224–226. 2. Porozov S, et al. *Clin Dev Immunol*. 2004;11:143–149. 3. Jäggi R, et al. *Inflamm Res*. 2004;53:150–157. 4. Tunón H, et al. *J Ethnopharmacol*. 1995;48:61–76. 5. Leone S, et al. *Curr Top Med Chem*. 2007;7:265–275. 6. Basini G, et al. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1095:371–376. 7. Basini G, et al. *Biofactors*. 2007;29:11–18. 8. Heine H, et al. *Ärztezeitschrift Naturheilverfahren*. 2002;43:96–104. 9. Seilheimer B, et al. *Eur J Integr Med*. 2009;1:252–253. 10. Schmolz M. *Biol Medicine*. 2000;29:31–34. 11. Weh L, et al. *Biol Ther*. 1990;8:91–93. 12. Lussignoli S, et al. *Complement Ther Med*. 1999;7:225–230. 13. Conforti A, et al. *Biomed Ther*. 1997;15:28–31.

Wieloośrodkowe, z podwójnie ślepą próbą, Randomizowane, kontrolowane placebo

Celem badania była jakościowa ocena korzyści i ryzyka dostawowego podawania obu leków jednocześnie



METHODS

Punkty końcowe badania

Pierwszorzędowy punkt końcowy

✓ zmiana dolegliwości bólowych stawu kolanowego od początku do końca badania, mierzona według skali WOMAC OA (Ból, 1-5) i 100 mm skali VAS

Punkty końcowe badania

Drugorzędowe punkty końcowe

ból po przejściu 50 kroków

(bez pomocy)

(100mm VAS)

Inne podskale WOMAC
(100mm VAS)

- ✓ Sztywność stawu kolanowego (WOMAC B, 6–7)
- ✓ Sprawność fizyczna stawu (WOMAC C, 8–24)

WOMAC

Całkowita ocena dokonana

- ✓ Przez pacjenta
- ✓ Przez lekarza

Pozostałe parametry

- ✓ Czas przejścia 50 krokowego spaceru
- ✓ Zużycie acetaminofenu

METHODS

Główne Kryteria Włączenia

Screening/Visit 1

- ✓ ChZ (OA) stawu kolanowego na podstawie kryteriów klinicznych i rtg
- ✓ Mężczyźni lub kobiety, 45–80 lat
- ✓ Zażywanie NLPZ lub acetaminofenu 4–7 dni/tydzień przez ostatnie ponad 2 tygodnie
- ✓ 50-krokowy test bólu z wynikiem <40mm (100mm VAS)
- ✓ Ból kolana kontralateralnego po 50 krokowym spacerze-teście <30mm (100mm VAS) i mniejszy niż targetowego kolana
- ✓ Gotowość do zaprzestania stosowania wszelkich metod leczniczych OA (za wyjątkiem acetaminofenu [paracetamol])

Lead-in/Visit 2

- ✓ Umiarkowany ból w targetowym kolanie (40-90mm na VAS), i wzrost > 20mm w stosunku do wizyty przesiewowej

Baseline/Visit 3

- ✓ Ból natychmiast po przejściu 50 krokowego spaceru-testu bez pomocy
- ✓ Pacjent musi prezentować:
  - Umiarkowany do silnego ból w targetowym kolanie (40–90mm VAS), i >20mm wzrost od wizyty screeningowej
  - Ból kolana kontralateralnego ≤30mm VAS

Główne kryteria wykluczenia

- BMI >38kg/m^2
- Objawy kliniczne niestabilności łąkotki lub znaczna koślawość/ szpotawość
- Duży uraz lub zabieg chirurgiczny targetowego kolana w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania
- Wcześniejsza wiskosuplementacyjna terapia (dotyczy targetowego kolana) w ciągu 6 miesięcy przed screeningową wizytą
- Systemowe lub IA iniekcje GKS do dowolnego stawu w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania

Rekomendowana dawka

2.2ml Traumeel

2.0ml Zeel T

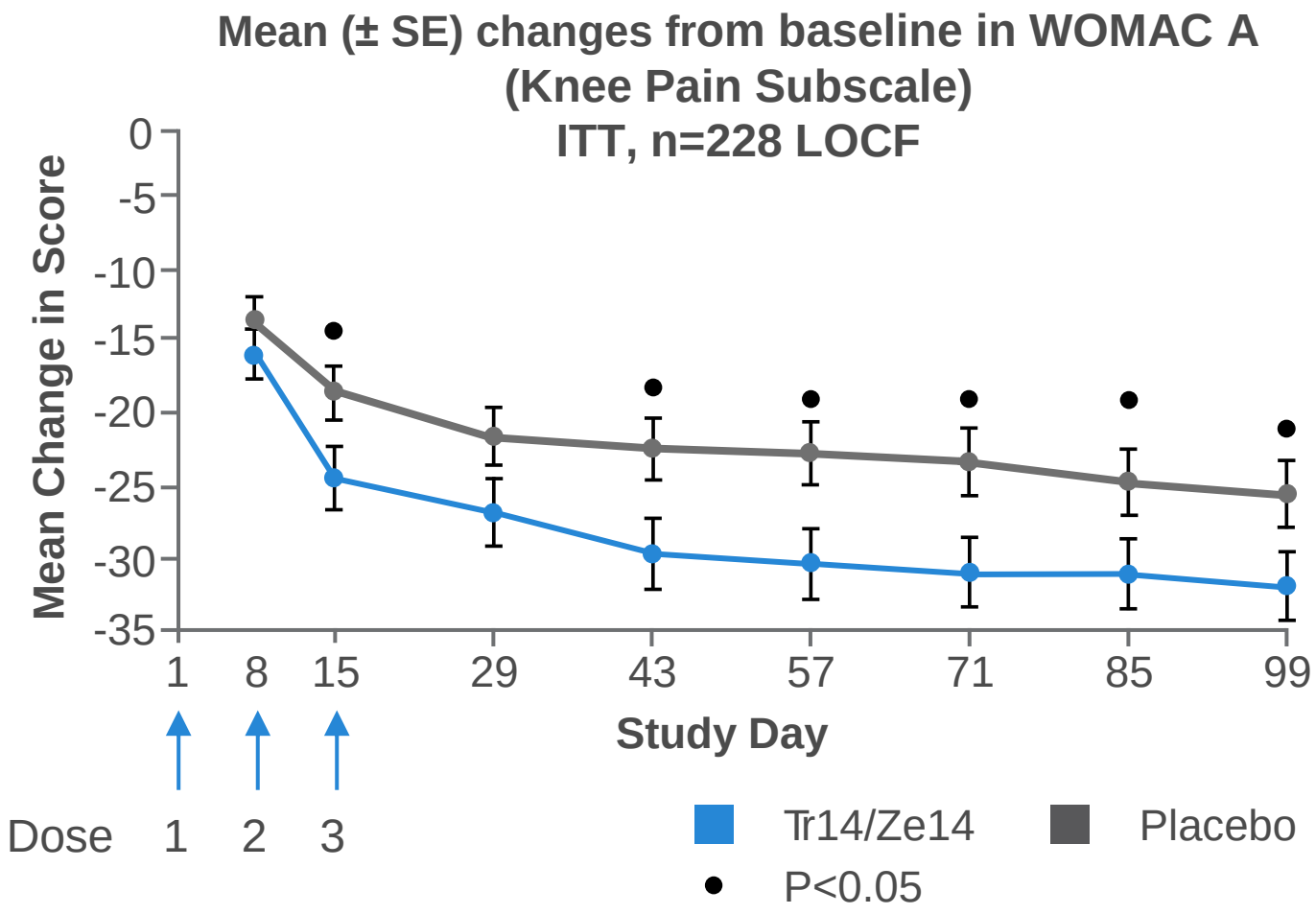
Wstrzykiwane przy użyciu igły 1.5 cala 25/22

Demografia pacjentów dobrze wyważona

	Randomizowani pacjenci (n=232)	
	Traumeel/Zeel T (n=119)	Placebo (n=113)
Płeć, n (%)		
Kobiety	76 (63.9)	67 (59.3)
Mężczyźni	43 (36.1)	46 (40.7)
Rasa, n (%)		
biała	91 (76.5)	95 (84.1)
czarna lub Afroamerykanie	24 (20.2)	17 (15.0)
Azjaci	2 (1.7)	1 (0.9)
Indianie Amerykańscy lub autochtoni Alaski	1 (0.8)	0
Inni	1 (0.8)	0
Pochodzenie etniczne, n (%)		
Hiszpanie lub Latino	23 (19.3)	19 (16.8)
Nie Hiszpanie lub Latino	96 (80.7)	94 (83.2)
Wiek (lat), średnio ± SD	60.7± 9.1	59.7± 8.7
Wzrost (cm), średnio ± SD	169.4± 9.4	169.1± 10.9
Masa ciała (kg), średnio ± SD	85.9± 16.3	85.3± 18.1
BMI (kg/m²), średnio ± SD	29.8± 4.4	29.6± 4.2
Wyjściowo (random. WOMAC A)*, średnio ± SD	53.2±17.8	53.1± 18.7

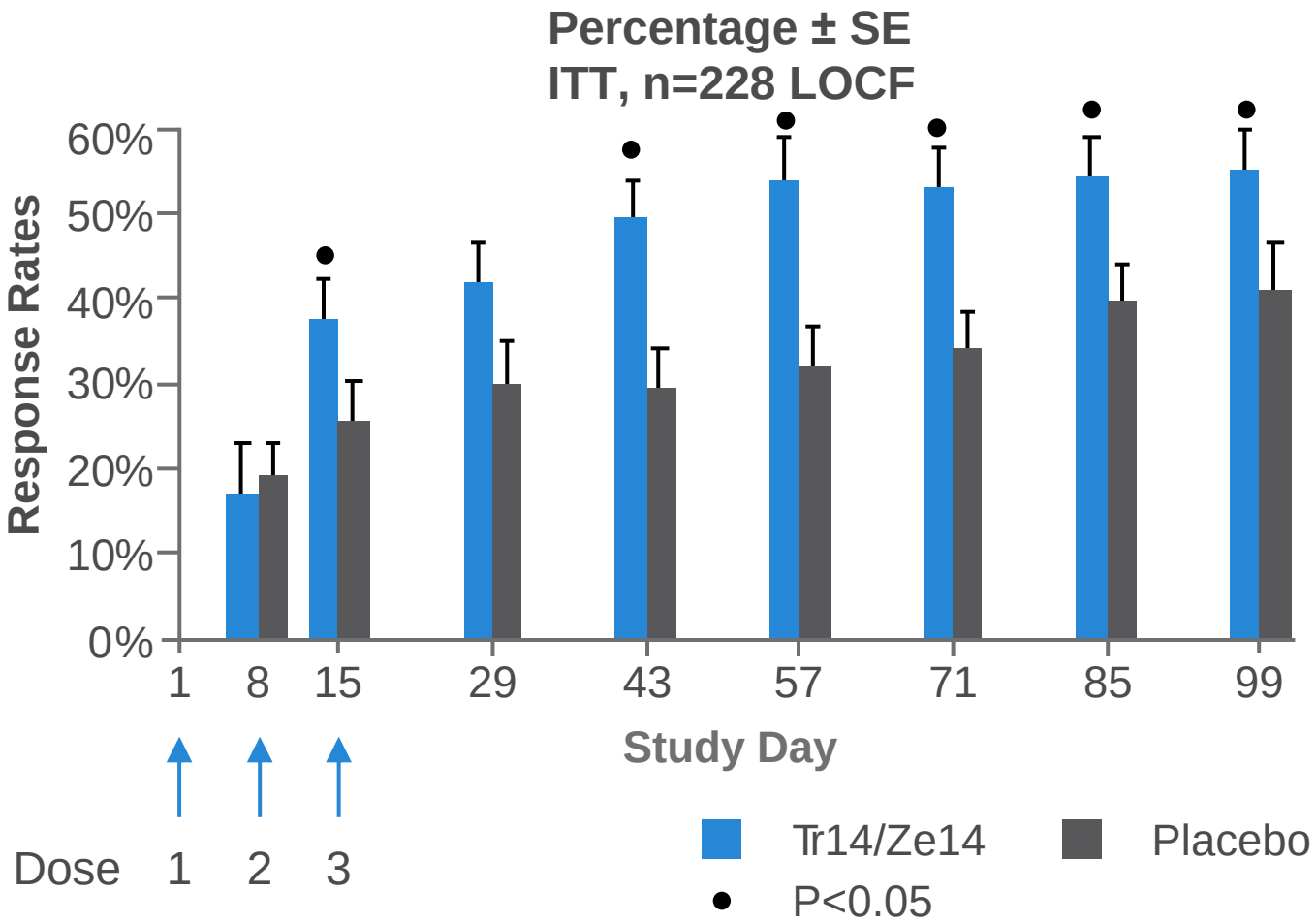
PATIENTS

Znaczące zmniejszenie bólu wg WOMAC A



EFFICACY

Wyższa częstość występowania klinicznie istotnych redukcji bólu [1]

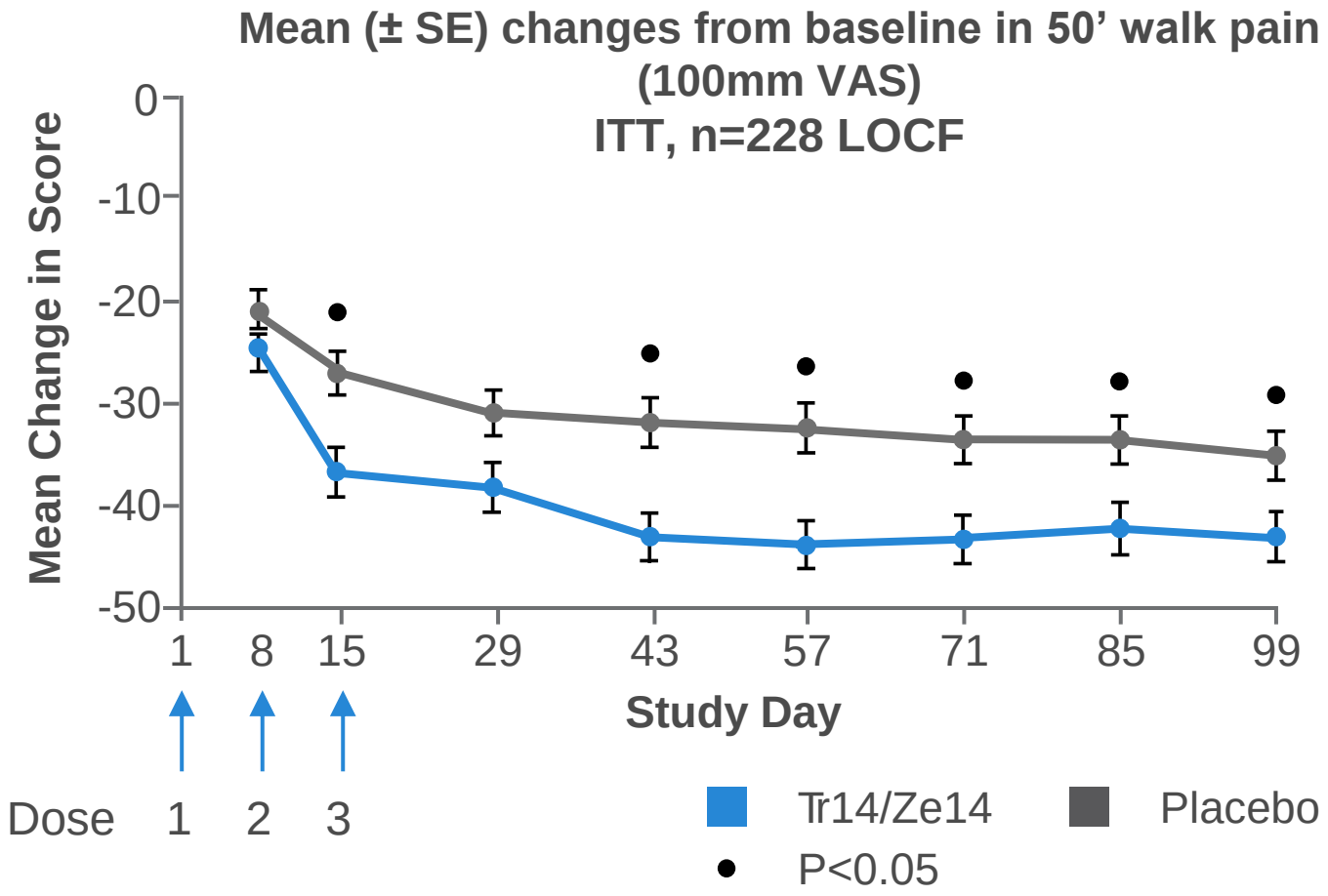


Clinical relevance defined as decrease in WOMAC Pain subscale score of ≥32.6mm from baseline[2–3]

1. Lozada C, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(11 Suppl);S1266; 2. Tubach F, et al. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:29–33; 3. ACR.https://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Clinicianresearchers/Outcomes_Instrumentation/Western_Ontario_and_McMaster_Universities_Osteoarthritis_Index_(WOMAC)/. [Accessed April 2015].

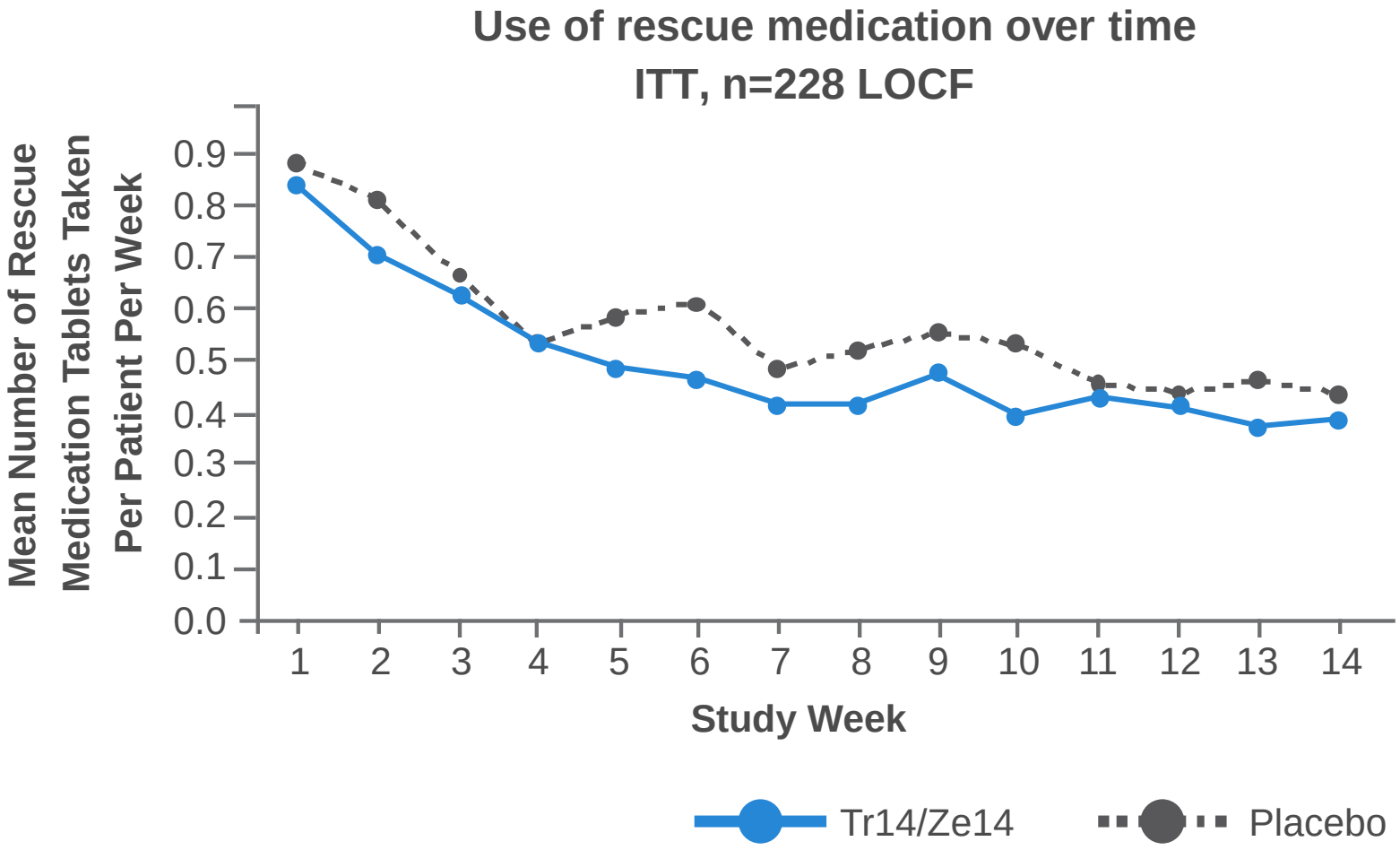
EFFICACY

Mniejszy ból po teście przejścia 50 kroków w grupie Tr14/Ze14



EFFICACY

Mniejsze użycie analgetyków w grupie Tr14/Ze14



EFFICACY

Publikowany efekt próby dla powszechnie stosowanych metod leczenia OA

Metoda lecznicza (vs IA placebo)	Efekt próby
IA hialuroniany	0.34
IA GKS	0.32
Oral diklofenak	0.23
Oral ibuprofen	0.15
Oral naproxen	0.09
Oral celekoksyb	0.04

- Dane z metaanalizy ból kolana OA ze 129 badań / 32,129 patients[1]
- Traumeel i Zeel T - efekt próby skuteczności terapii porównywalny dla IA hialuronianów, IA GKS i doustnych NLPZ[2]

Traumeel/Zeel T	**0.22–0.31***

*For IA Traumeel and Zeel T effect sizes compared over Days 15–99

1. Bannuru RR, et al. *Ann Intern Med*. 2015;162:46–54; 2. Lozada C, et al. EULAR 2015; Abstract 4268.

Konkluzje

Traumeel i Zeel T umożliwiają statystycznie i klinicznie istotne złagodzenie bólu w dniach od 15 do 99 w porównaniu do placebo.

Efekt ten jest analogiczny do efektu obserwowanego po dostawowym podawaniu kwasu hialuronowego, doustnych GKS i NLPZ.

W odróżnieniu od NLPZ doustnych, profil bezpieczeństwa leków był znacznie lepszy, bez negatywnych działań dla układu krążenia, przewodu pokarmowego i /lub innych zagrożeń dla organizmu.

Z punktu widzenia jakościowego, relacja korzyści do ryzyka dla obu leków jest korzystna, zwłaszcza w porównaniu do doustnych NLPZ.

Dziękuję za uwagę