

HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA DIACEREIN GỐC TRONG ĐIỀU TRỊ THOÁI HÓA KHỚP

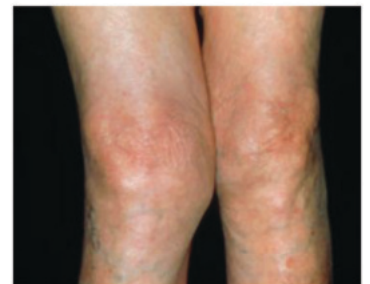


Nguyễn Thị Phương Thủy

Trung tâm Cơ xương khớp- Bệnh viện Bạch Mai, Đại học Y Hà Nội

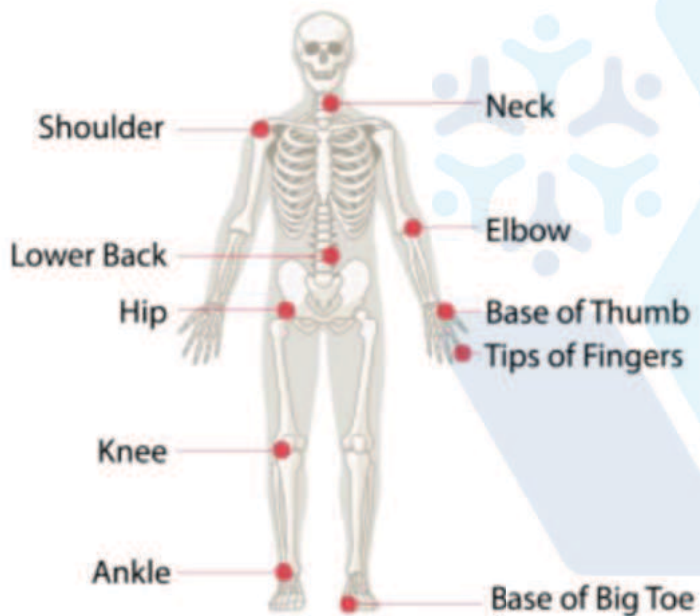
Thoái hóa khớp

- ✓ Bệnh lý khớp mạn tính thường gặp nhất trên lâm sàng
- ✓ Tỷ lệ mắc ngày càng tăng cùng với gia tăng của tuổi thọ
- ✓ Khoảng 10% dân số ở người ≥ 60 tuổi: Có đau khớp hoặc hạn chế vận động khớp do thoái hóa khớp
- ✓ Gặp nhiều hơn ở phụ nữ
- ✓ Một trong các nguyên nhân hàng đầu gây tàn phế ở người lớn tuổi
- ✓ Gánh nặng bệnh tật lớn, tác động lên hệ thống y tế, gia đình- xã hội



Leena S, N Engl J Med, 2021/ Sunhee Jang, Int J Mod Sci, 2021

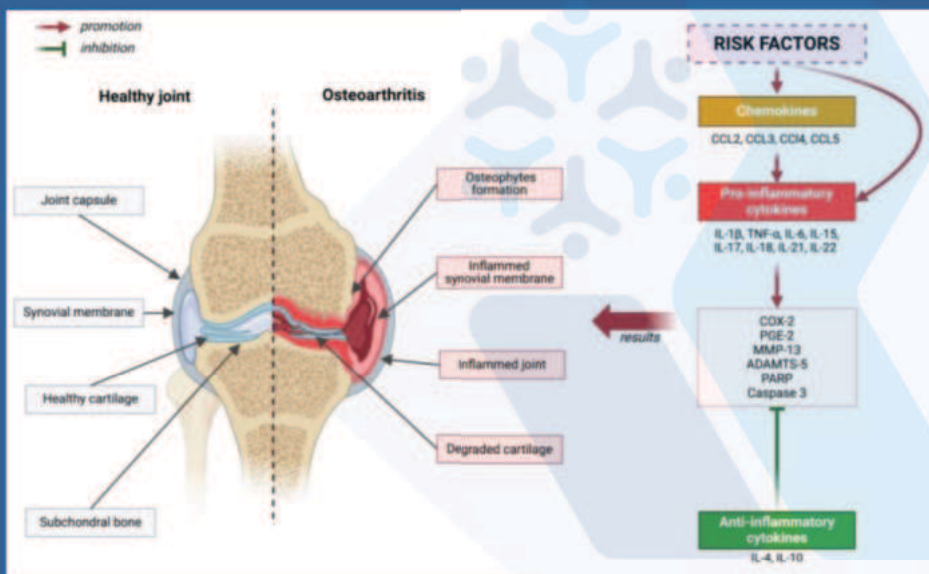
Thoái hóa khớp - Vị trí khớp hay gặp



Lâm sàng

- Đau khớp, sưng khớp, cứng khớp
- Giảm- mất chức năng vận động của khớp

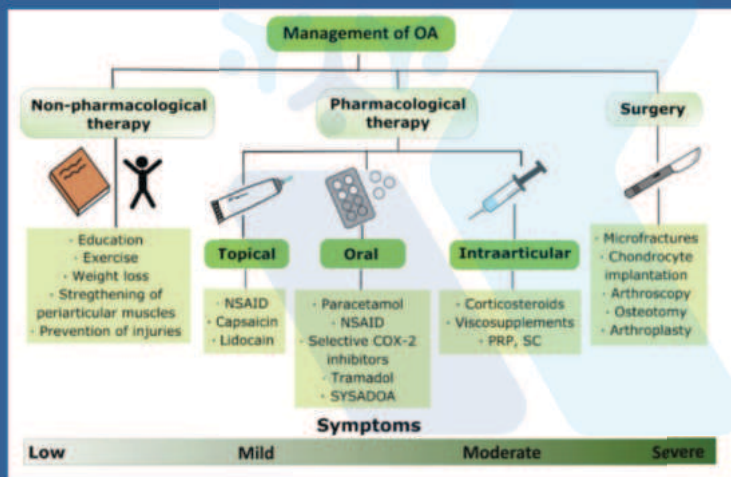
Viêm có 1 vai trò then chốt trong THK



- ✓ Viêm màng hoạt dịch khớp
- ✓ Hủy- mất sụn khớp
- ✓ Tổn thương xương dưới sụn
- ✓ Tạo gai xương
- ✓ Dây chằng cạnh khớp

Mục tiêu điều trị THK

- ✓ Giảm các triệu chứng và làm chậm sự tiến triển của bệnh
- ✓ Giảm sự tác động của THK đến chức năng vận động và chất lượng cuộc sống của người bệnh



Pontes- Quero GM, Semin Arthritis Rheum, 2019

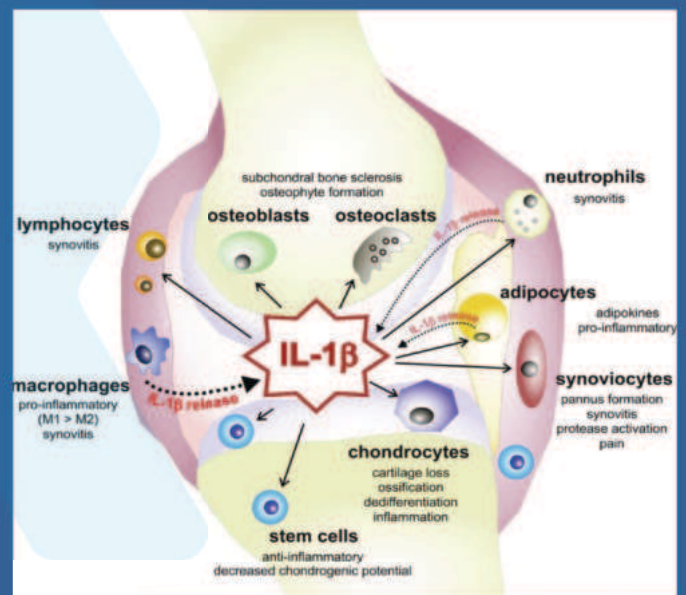
IL-1 β : Cytokine gây viêm trong THK

✓ Vai trò trung tâm trong cơ chế bệnh sinh

✓ Tác động lên nhiều tế bào

- Tế bào sụn khớp
- Tạo cốt bào- hủy cốt bào ở xương dưới sụn
- Tế bào hoạt dịch ở màng hoạt dịch khớp
- Tế bào gốc, tế bào mỡ, tế bào miễn dịch

Ức chế IL-1: Mục tiêu quan trọng trong điều trị THK



Zsuzsa J-L, Cell Signal, 2019

THK không phải là 1 bệnh lý đơn thuần

Khó định nghĩa chính xác về THK

- Có nhiều nguyên nhân và yếu tố nguy cơ dẫn đến thoái hóa sụn khớp
- Nhiều quá trình bệnh lý gây mất sụn khớp

Thiếu các phương pháp điều trị đặc hiệu

- Chủ yếu là điều trị giảm nhẹ, thuốc giảm đau và thuốc NSAIDs là điều trị nền tảng
- Không có thuốc làm giảm tiến triển bệnh với mục tiêu tác động vào cơ chế sinh bệnh học cốt lõi của bệnh

Leena S, N Engl J Med, 2021/ Hana S, Curr Rheumatol Rev, 2018

Thuốc NSAIDs và các Biến cố

- ✓ Tất cả các thuốc đều làm tăng nguy cơ bị các biến cố trên đường tiêu hóa, tim mạch và thận
- ✓ 30- 50% BN có biến cố ở đường tiêu hóa
- ✓ Biến cố trên đường tiêu hóa: Viêm- loét, XHTH, thủng
- ✓ Biến cố tim mạch: Tăng HA, suy tim, nhồi máu cơ tim cấp, đột quỵ, tử vong
- ✓ Biến cố trên thận: Giữ nước và muối, gây phù, viêm thận kẽ, hoại tử nhu thận, suy thận
- ✓ Các triệu chứng của THK có thể tái phát sau khi ngừng thuốc

BMJ. 2021 Oct 12;375:n2321. doi: 10.1136/bmj.n2321.

Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis

Expert Opin Drug Saf. 2022 Mar;21(3):373-384. doi: 10.1080/14740338.2021.1905988. Epub 2021 Aug 18.

Gastrointestinal and cardiovascular adverse events associated with NSAIDs

Review. Drugs Aging. 2019 Apr;36(Suppl 1):15-24. doi: 10.1007/s40266-019-00680-1.

Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say?

IL-1 liên quan chặt chẽ với mức độ tiến triển và đau khớp trong THK

- IL-1 thúc đẩy

- Tăng tổng hợp các chemokine và cytokine tiền viêm
- Tăng thâm nhiễm của đại thực bào vào mô khớp

- Số lượng các đại thực bào trong mô khớp có liên quan với mức độ

- Hình thành các gai xương ở bờ rìa sụn khớp
- Hẹp khe khớp và tiến triển của THK trên CDHA

Review > Connect Tissue Res. 2023 May;64(3):238-247. doi: 10.1080/03008207.2022.2157270. Epub 2022 Dec 21.

Role of pro-inflammatory interleukins in osteoarthritis: a narrative review

> Arthritis Rheum. 2011 Jul;63(7):1908-17. doi: 10.1002/art.30360.

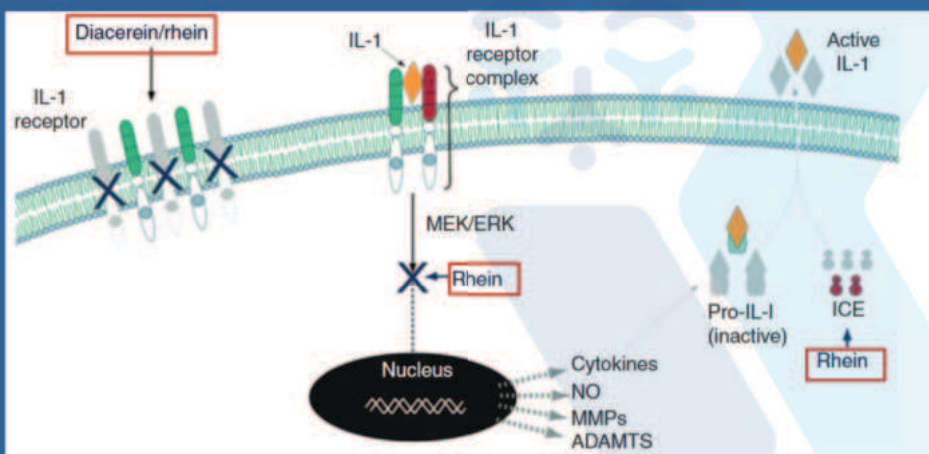
Increased interleukin-1 β gene expression in peripheral blood leukocytes is associated with increased pain and predicts risk for progression of symptomatic knee osteoarthritis

> J Rheumatol. 1998 Sep;25(9):1620-6.

The association of peripheral monocyte derived interleukin 1beta (IL-1beta), IL-1 receptor antagonist, and tumor necrosis factor-alpha with osteoarthritis in the elderly

Diacerein - Cơ chế tác động lên IL-1

Một dẫn xuất được chiết xuất từ cây đại hoàng



- ✓ Giảm nồng độ các receptor của IL-1 ở tế bào sụn → Giảm nồng độ IL-1 trong dịch khớp
- ✓ Giảm nồng độ các cytokine tiền viêm tại khớp
- ✓ Giảm tổng hợp enzyme chuyển đổi IL-1 → Giảm hoạt hóa IL-1

MEK- Mitogen-activated protein kinase/ ERK- Extracellular-signal- regulated kinase/ MMPs- Metalloproteases/ ICE- IL-1 converting enzyme/ NO- Nitric oxide

Johanne Martel-Pelletier, Ther Adv Musculoskel Dis, 2010

Diacerein versus non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis

Characteristics of included studies

Twelve randomized controlled trials (RCTs) with a total of 1732 participants were included in this study, where 861 cases received diacerein as the experimental treatment and 871 cases received NSAIDs as the control treatment. The treatment duration for both groups was at least 12 weeks.

Diacerein và NSAIDs có hiệu quả tương đồng trong cải thiện thang điểm WOMAC

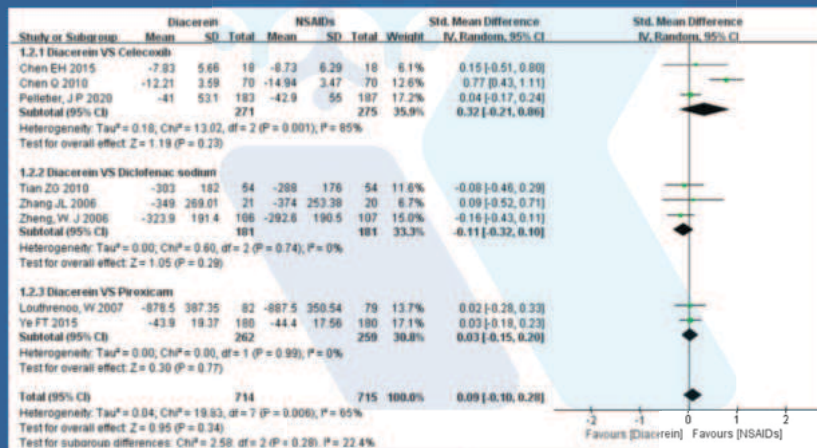


Fig. 4 Forest plot of WOMAC

Diacerein và NSAIDs có hiệu quả tương đồng trong giảm mức độ đau khớp gối theo thang điểm VAS

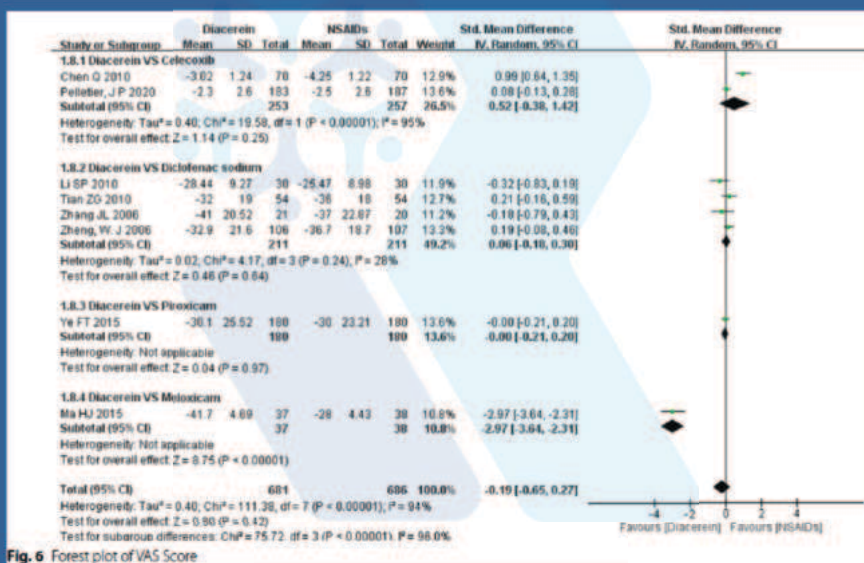


Fig. 6 Forest plot of VAS Score

Diacerein có hiệu quả cao hơn và kéo dài hơn so với NSAIDs

SAU NGỪNG THUỐC 4 TUẦN

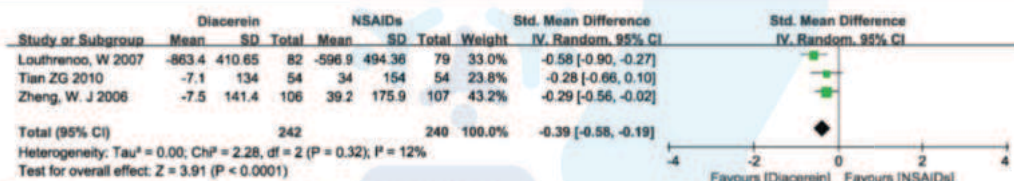


Fig. 5 Forest plot of WOMAC score at 4-week follow-up after treatment



Fig. 7 Forest plot of VAS score at 4-week follow-up after treatment

Diacerein có tính an toàn tương đồng với NSAIDs

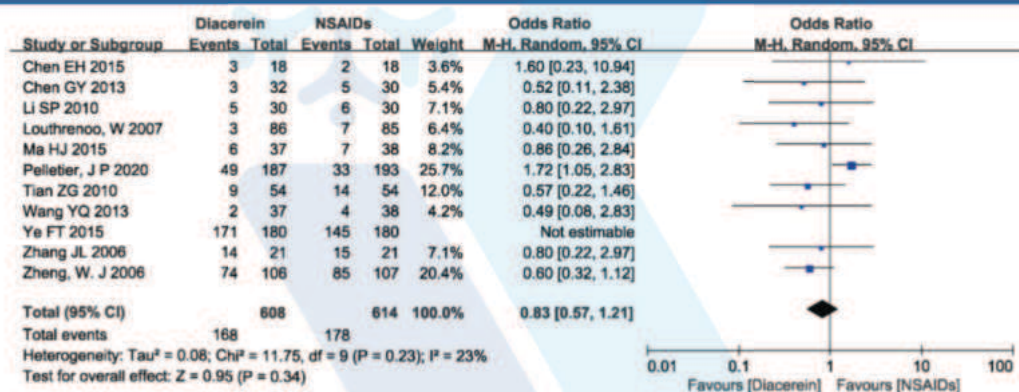


Fig. 10 Forest plot of adverse effects

Randomized Controlled Trial > Osteoarthritis Cartilage. 2007 Jun;15(6):605-14.

doi: 10.1016/j.joca.2007.02.021. Epub 2007 Apr 19.

The efficacy, safety and carry-over effect of diacerein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, NSAID-controlled study

Design: This was a double-blind, randomised, piroxicam-controlled, parallel-group study. A 7-day non-steroidal anti-inflammatory drug wash-out period was followed by a 16-week treatment period with either diacerein 100 mg/day or piroxicam 20 mg/day, and an 8-week treatment-free observation period. The primary efficacy criterion was pain on Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis (WOMAC) A. The secondary criteria included WOMAC B, C and total WOMAC, paracetamol intake, Short Form-36 questionnaire and global judgements on efficacy and tolerability by patients and investigators.

Results: Of 171 randomised patients, 150 completed the study and 161 were analysed in the intent-to-treat population (diacerein: 82, piroxicam: 79). Pain (WOMAC A) decreased to a similar extent in both groups at Week 16 (diacerein: $-69.7\% \pm 31.5\%$; piroxicam: $-74.1 \pm 26.2\%$; $P = \text{n.s.}$). On treatment discontinuation, pain increased in the piroxicam group at Weeks 20 ($-47\% \pm 47.8\%$) and 24 ($-26.8\% \pm 60.6\%$) while improvements persisted in the diacerein group at Weeks 20 ($-66.9\% \pm 35.9\%$) and 24 ($-69.5\% \pm 33.7\%$), with a significant difference in favour of diacerein at Weeks 20 and 24, demonstrating the carry-over effects of the drug. The incidence of adverse events was similar in both groups but more patients from the piroxicam group dropped out of the study due to these events.

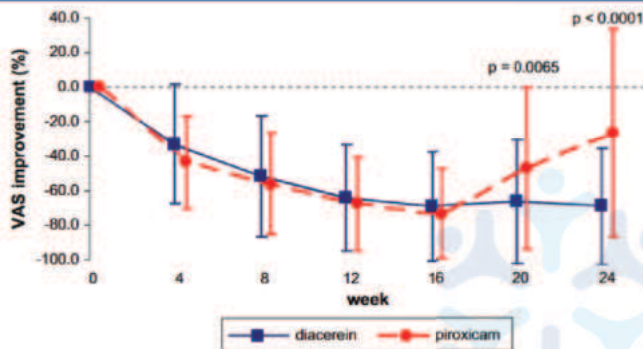


Fig. 2. WOMAC A – mean % change from baseline, SD (ITT population).

Diacerein so với Piroxicam

- ✓ Có hiệu quả tương đồng trong giảm đau và cải thiện chức năng vận động khớp
- ✓ Thời gian tác dụng kéo dài hơn sau khi ngừng thuốc và ít tác dụng phụ hơn

Table II
Efficacy parameters – mean absolute values and MW statistics

	Piroxicam (n = 79)	Diacerein (n = 82)	MW	LB, 97.5%-CI	UB, 97.5%-CI	P-value*
Paracetamol consumption (tablets/day $\pm$ SD)						
Baseline	2.2 $\pm$ 1.5	2.0 $\pm$ 1.6	0.55	0.48	0.63	0.22
Week 4	0.8 $\pm$ 1.0	1.0 $\pm$ 1.1	0.43	0.35	–	0.94
Week 8	0.7 $\pm$ 1.0	0.9 $\pm$ 1.0	0.41	0.33	–	0.98
Week 12	0.6 $\pm$ 1.0	0.9 $\pm$ 1.0	0.42	0.34	–	0.98
Week 16	0.5 $\pm$ 0.9	0.8 $\pm$ 1.0	0.42	0.34	–	0.98
Week 20	1.6 $\pm$ 1.7	1.0 $\pm$ 1.1	0.58	0.5002	–	0.0273
Week 24	1.7 $\pm$ 1.8	1.0 $\pm$ 1.2	0.59	0.5021	–	0.0247

MW: Mann–Whitney statistics; LB 97.5%-CI: lower bound of the 97.5% CI. Significant values are in bold.

*Calculated on the median percent change.

Diacerein trong THK

- Tác dụng chậm, hiệu quả tối đa trên lâm sàng sau 4- 6 tuần dùng thuốc
- Tiếp tục có hiệu quả kéo dài trong 4- 8 tuần sau ngừng thuốc
- Liều lượng: 50- 100mg/ngày, đường uống
- Liều khởi đầu theo khuyến cáo: 50mg/ngày, dừng thuốc khi có tác dụng phụ tiêu chảy
- Thận trọng ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi, đặc biệt với bệnh nhân có tiền sử tiêu chảy
- Giảm liều ở bệnh nhân có suy giảm chức năng thận
- Tác dụng phụ: Tiêu chảy, đau bụng, viêm đại tràng, thay đổi màu sắc nước tiểu

Elena P, Drug Saf, 2015/ Pavelka K, Drugs Aging, 2016

RHEUMATOLOGY

Original article

An international, multicentre, double-blind, randomized study (DISSCO): effect of diacerein vs celecoxib on symptoms in knee osteoarthritis

Rheumatology 2020;19:1868-1880
doi:10.1093/rheumatology/keaa072
Advance Access publication 10 June 2020

Influence of age on the rate of responders to diacerein treatment in knee osteoarthritis: data from the DISSCO clinical trial

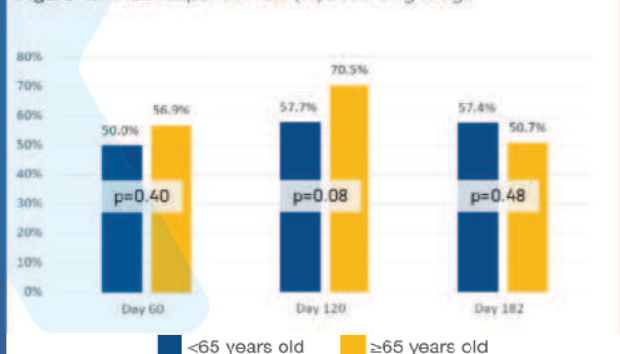
Jean-Pierre Pelletier¹, Jean-Pierre Raynaud², Marc Dorais³, Patrice Poitrenaud⁴ and Johanne Martel-Pelletier¹

Không có sự khác biệt về hiệu quả điều trị trên lâm sàng của Diacerein giữa 2 nhóm bệnh nhân THK gỏi trên 65 tuổi và dưới 65 tuổi

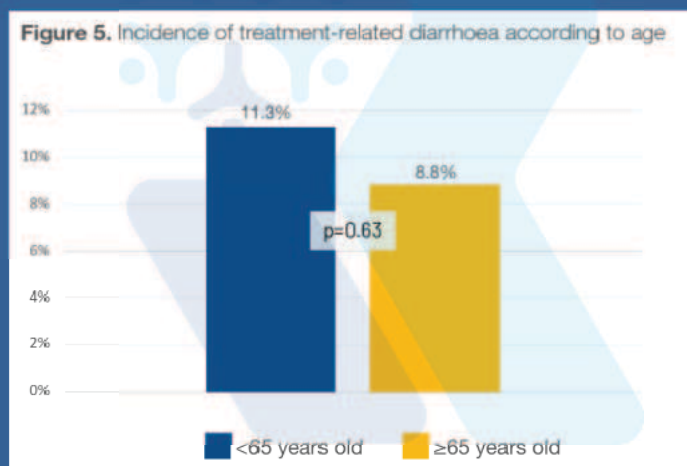
Figure 2. OMERACT-OARSI responder rate (%) according to age



Figure 4. PASS responder rate (%) according to age



Tuổi không ảnh hưởng đến tính an toàn của Diacerein trong điều trị THK



Clinical Trial > Arthritis Rheum. 2001 Nov;44(11):2539-47.

doi: 10.1002/1529-0131(200111)44:11<2539::aid-art434>3.0.co;2-t.

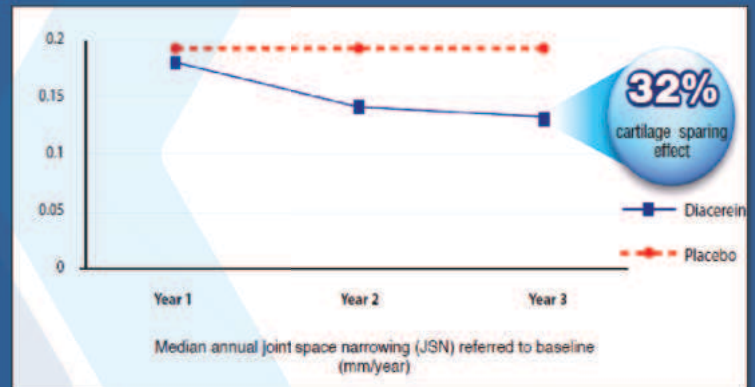
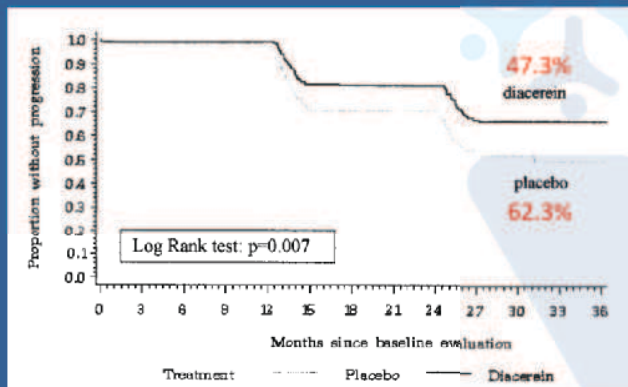
Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the Chondromodulating Effect of Diacerein in OA of the Hip

Objective: To evaluate the ability of diacerein, an interleukin-1beta inhibitor, to slow the progressive decrease in joint space width observed in patients with hip osteoarthritis (OA).

Methods: In this randomized, double-blind, placebo-controlled 3-year study, 507 patients with primary OA of the hip (by the American College of Rheumatology criteria) received diacerein (50 mg twice a day) or placebo. The minimal hip joint space width was measured by a central reader on yearly pelvic radiographs, using a 0.1-mm-graduated magnifying glass.

Maxime D, Arthritis Rheum, 2001

Diacerein làm giảm tiến triển của Thoái hóa khớp háng trên chẩn đoán hình ảnh



Maxime D, Arthritis Rheum, 2021

Diacerein làm giảm mức độ đau khớp và cải thiện chức năng vận động khớp háng

Table 3. Changes from baseline in symptomatic outcome measures during the 3 years of treatment in patients with hip osteoarthritis receiving either placebo or diacerein (100 mg daily)

Parameter	Intent-to-treat analysis		Completer analysis	
	Placebo (n = 247)	Diacerein (n = 246)	Placebo (n = 138)	Diacerein (n = 131)
Pain (100-mm visual analog scale)				
Mean $\pm$ SD	-3.0 ± 29.9	-3.0 ± 30.2	-10.7 ± 29.1	-6.6 ± 30.1
Median	-2.0	-5.0	-14.0	-9.0
Function (Lequesne index)				
Mean $\pm$ SD	-0.5 ± 4.2	-0.5 ± 4.0	-1.5 ± 4.2	-1.2 ± 4.1
Median	-0.5	-1.0	-1.5	-1.5

Maxime D, Arthritis Rheum, 2021

Diacerein làm giảm viêm tại màng hoạt dịch khớp và tổn thương xương dưới sụn

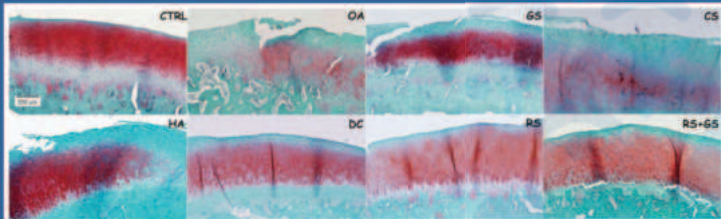


Figure 4 Decalcified cartilage samples. Representative histology images of the treatment groups in decalcified samples stained with Safranin-O. Magnification 10X. CTRL: healthy knees of the placebo-treated group; OA: osteoarthritic knees of the placebo group; GS: glucosamine sulfate; CS: chondroitin sulfate; HA: hyaluronic acid; DC: diacerein; RS: roxadronate; RS + GS: roxadronate + glucosamine.

RESEARCH ARTICLE

Comparison of various SYSADOA for the osteoarthritis treatment: an experimental study in rabbits

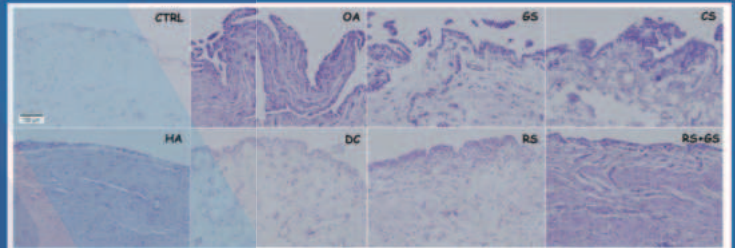


Figure 5 Synovial membrane. Representative histology images of the synovial membrane. Stained with H-E. Magnification 20X. CTRL: healthy knees of the placebo-treated group; OA: osteoarthritic knees of the placebo group; GS: glucosamine sulfate; CS: chondroitin sulfate; HA: hyaluronic acid; DC: diacerein; RS: roxadronate; RS + GS: roxadronate + glucosamine.

Permuy, BMC Musculoskeletal Disorders, 2015

Tính an toàn của Diacerein trong THK

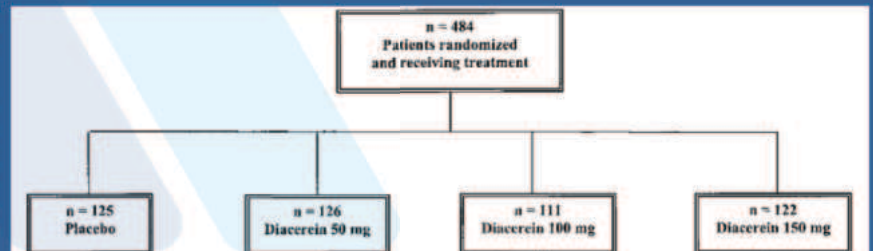
Clinical Trial > Arthritis Rheum. 2000 Oct;43(10):2339-48.

doi: 10.1002/1529-0131(200010)43:10<2339::AID-ANR23>3.0.CO;2-P.

Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group

Objective. To evaluate the efficacy and safety of diacerein, a drug with interleukin-1 β -inhibitory activity in vitro, in patients with knee osteoarthritis (OA).

Methods. A total of 484 patients fulfilling the American College of Rheumatology criteria for knee OA were enrolled in this 16-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study group with 3 diacerein dosages of 50 mg/day, 100 mg/day, and 150 mg/day (administered twice daily).



Pelletier J.P. Arthritis Rheum, 2000

Hiệu quả của Diacerein ở các liều lượng uống khác nhau

Table 3. Differences in clinical assessment criteria from baseline to week 24 in each of the groups in the intent-to-treat population*

	Placebo (n = 124)	50 mg/day diacerein (n = 126)	100 mg/day diacerein (n = 110)	150 mg/day diacerein (n = 120)
Pain, VAS, mm	-10.9 ± 19.3	-15.6 ± 21.0	-18.3 ± 19.3†	-14.3 ± 23.7
WOMAC, mm	-16.7 ± 51.9	-27.4 ± 52.7	-36.7 ± 52.3†	-29.1 ± 46.7
Pain	-33.9 ± 90.5	-50.3 ± 94.8	-58.8 ± 92.5†	-50.5 ± 88.1
Stiffness	-10.3 ± 42.4	-17.7 ± 43.4	-27.3 ± 42.3†	-21.4 ± 37.0
Physical	-85.8 ± 304.4	-139.3 ± 301.4	-193.3 ± 318.0†	-143.3 ± 278.8
Handicap, VAS, mm	-9.9 ± 20.1	-12.3 ± 22.7	-18.5 ± 22.1†	-12.8 ± 21.7
Global efficacy assessment, mm				
Investigator	41.4 ± 32.4	-48.6 ± 33.6	-48.8 ± 29.7	48.1 ± 32.7
Patient	42.4 ± 33.1	-49.2 ± 33.6	-51.4 ± 29.3	50.0 ± 32.3

Pelletier J.P. Arthritis Rheum, 2000

Tính an toàn của Diacerein trong THK

Table 2. Reasons for discontinuation of treatment*

Treatment	No. of randomly assigned patients	Reason for treatment discontinuation			No. of patients completing study
		Adverse events	Lack of efficacy	Other	
Placebo	125	14 (11.2)	23 (18.4)	8 (6.4)	80 (64.0)
Diacerein					
50 mg/day	126	16 (12.7)	21 (16.7)	6 (4.8)	83 (65.9)
100 mg/day	111	11 (9.9)	12 (10.8)	8 (7.2)	80 (72.1)
150 mg/day	122	23 (18.9)	16 (13.1)	8 (6.6)	75 (61.5)
Total	484	64 (13.2)	72 (14.9)	30 (6.2)	318 (65.7)

* Values are the number (%).

Pelletier J.P. Arthritis Rheum, 2000

Tác dụng không mong muốn của Diacerein

Table 5. Adverse events*

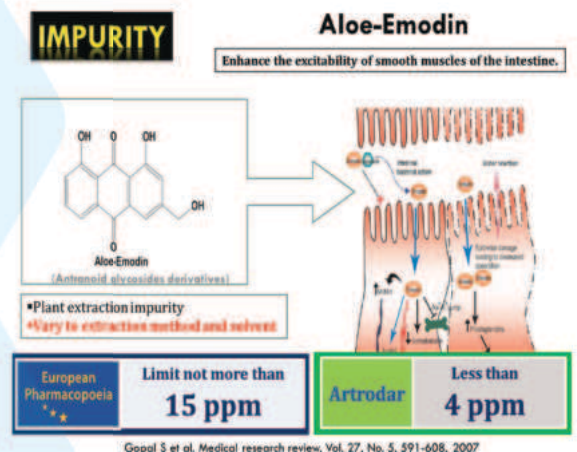
	Placebo (n = 125)	50 mg/day diacerein (n = 126)	100 mg/day diacerein (n = 111)	150 mg/day diacerein (n = 122)	Total (n = 484)
Diarrhea	13.6	17.5	29.7†	53.3‡	28.3
Abdominal pain	12.0	16.7	18.0	25.4†	18.0
Soft stools	4.8	8.7	9.0	11.5	8.5
Headache	8.8	5.6	8.1	9.8	8.1
Nausea	4.0	7.1	9.0	11.5§	7.9
Musculoskeletal pain	8.8¶	6.4	0.9	3.3	5.0
Weariness	2.4	5.6	1.8	6.6	4.1
Dyspepsia	3.2	2.4	6.3	4.9	4.1

Conclusion. Diacerein, a drug for the treatment of OA, was shown to be an effective treatment for symptoms in patients with knee OA. Taking into account both efficacy and safety, the optimal daily dosage of diacerein for patients with knee OA is 100 mg/day (50 mg twice daily).

Pelletier J.P. Arthritis Rheum, 2000

Diacerein gốc

- Tạp chất Aloe- Emodin trong Diacerein gây tăng nhu động ruột → Tác dụng phụ tiêu chảy
- Dược điển Châu Âu: Lượng Aloe- Emodin <15ppm
- **Diacerein gốc: Lượng Aloe- Emodin < 4 ppm → nhỏ hơn gần gấp 4 lần so với quy định**
- Diacerein gốc:
 - Đạt tiêu chuẩn trong quy trình sản xuất
 - Có độ tinh khiết và an toàn cao
 - Hàm lượng tạp chất thấp



Elena P, Drug Saf, 2015/ Pavelka K, Drugs Aging, 2016

Kết luận – Diacerein gốc trong điều trị THK

- ✓ Hiệu quả cao trong kiểm soát sự tiến triển của bệnh
- ✓ Giảm các triệu chứng và cải thiện chức năng vận động khớp
- ✓ Cơ chế tác động hoàn toàn khác NSAIDs, không ức chế enzyme COX → An toàn trên đường tiêu hóa và có thể dùng kéo dài
- ✓ Lựa chọn phù hợp ở bệnh nhân thoái hóa khớp
 - Có nhiều bệnh lý đồng mắc: Bệnh tim mạch, bệnh trên đường tiêu hóa
 - Tiền sử có biến cố trên đường tiêu hóa do dùng NSAIDs

Thank you !
For your attention