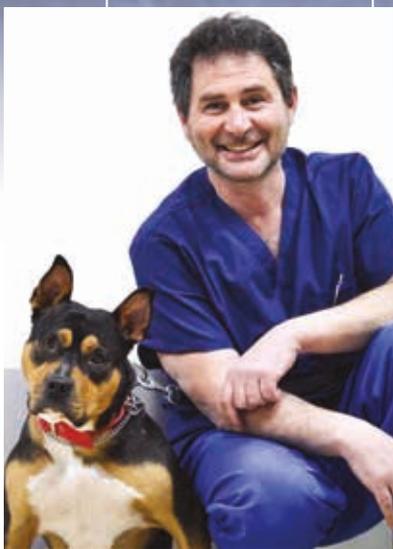




Cosa c'è di nuovo nella gestione della malattia degenerativa articolare cronica nel cane: il ruolo della gestione multimodale e delle terapie farmacologiche e non.



Salvatore Maugeri*, DVM, SMPA

*Clinica Veterinaria Cascina,
Via Tosco Romagnola, 338 - Fornacette (PI)
maugeri@clinicaveterinaria.net



Chiara Maggio°, DVM, PhD

°Clinica Veterinaria Orvieto,
Strada del Piano, 9 - Orvieto Scalo (TR)
chiamaggio@yahoo.it

La prevenzione, il riconoscimento, e il trattamento del dolore cronico negli animali d'affezione rappresentano un aspetto fondamentale nell'ambito dell'attività clinica della professione veterinaria odierna. A differenza del dolore post-chirurgico, facilmente prevedibile dal punto di vista del veterinario e del quale anche il proprietario ha chiara percezione, quello di origine osteoarticolare, con cui molti cani e gatti convivono, presenta aspetti più subdoli, rischiando di essere a volte male interpretato o sotto-diagnosticato.

Cambiamenti nell'umore o nell'indole, o ancora reazioni comportamentali esagerate, possono celare uno stato di disagio doloroso associato a malattia degenerativa articolare (OA), importante da riconoscere sin dagli stadi iniziali di insorgenza, al fine di migliorare la qualità di vita dei nostri animali domestici, ridurre la velocità di progressione di condizioni altrimenti fortemente invalidanti, e aumentare la compliance con il cliente-proprietario.

La gestione dell'OA passa attraverso il ricorso a trattamenti farmacologici e non. L'acronimo PLATTER (Plan, Anticipate, Treat, Evaluate and Return) riassume il corretto algoritmo di trattamento del dolore secondo le linee guida 2015 dell'American Animal Hospital Association (AAHA) e dell'American Association of Feline

Practitioners (AAFP) (Epstein et al, 2015).

Nell'ambito di una gestione multimodale e dunque, interdisciplinare, al paziente affetto da dolore osteoarticolare, la terapia farmacologica convenzionale, principalmente antinfiammatori non steroidei (FANS), deve essere affiancata a trattamenti "complementari" (ad esempio movimento controllato ed esercizi fisioterapici, controllo dell'alimentazione e del peso, impacchi freddi, nutraceutici) per i quali esistono sempre più evidenze scientifiche (Comblain et al, 2016).

Il dolore cronico viene definito come dolore che persiste al di là del normale periodo di guarigione o che persiste in condizioni nelle quali la guarigione non è avvenuta o non avverrà (Epstein et al, 2015). Un approccio multimodale al paziente affetto da OA consente dunque di ridurre i potenziali effetti collaterali associati all'impiego di una singola molecola e agire a livello di diversi recettori e vie del dolore.

Gestione farmacologica

Per molti anni il pilastro nel trattamento medico dell'osteoartrite è stato l'impiego di FANS, i quali agiscono inibendo la formazione di enzimi COX necessari alla formazione di Prostaglandine e Trombossani. PGE2, la prostaglandina meglio rappresentata



a livello di cellule sinoviali, agisce inducendo dilatazione vascolare, potenziando il rilascio di mediatori dell'infiammazione e ipersensibilizzando i recettori del dolore. Accanto ad antinfiammatori selettivi antiCOX-2, enzimi che hanno un ruolo anche costituzionale a livello di organi chiave, sono state recentemente sviluppate molecole, quali il grapiprant, ancora più selettive nei confronti dei recettori di PGE2 (Rausch-Derra LC et al. 2015).

Data l'ampia disponibilità di alternative mediche e la difficoltà per il libero professionista di orientarsi criticamente al fine di intraprendere il corretto iter terapeutico, uno studio del 2007 ha valutato oltre 300 pubblicazioni scientifiche inerenti il trattamento dell'OA nel cane e concluso come esista una letteratura validata scientificamente ed un alto livello di comfort nel suggerire l'impiego di antinfiammatori non steroidei quali il meloxicam (Aragon et al. 2007), accanto ad una letteratura basata su trial clinici spesso mancanti di valutazioni scientifiche oggettive, quali quelle prodotte da alcuni studi che hanno valutato l'efficacia dell'assunzione di Pentosano Polisolfato.

Estratti turmerici, o Perna Canaliculus (Aragon et al. 2007). Anche se per alcune molecole i dati risultavano promettenti, fino alla pubblicazione di dati clinici oggettivi, gli autori non raccomandavano l'impiego regolare di queste molecole.

Anche oppiacei, anestetici locali e molecole come tramadolo, amantidina, gabapentina e antidepressivi triciclici trovano impiego nella gestione del dolore cronico di origine neuromuscolare.

Terapie farmacologiche locali

Mancano in veterinaria dati definitivi in relazione all'impiego di corticosteroidi a somministrazione intrarticolare, anche se nel cane trattamenti con metilprednisolone sodio acetato e triamcinolone hanno dimostrato effetti benefici in diversi trial clinici (Vandeweerd et al. 2015).

Prodotti PRP (Platelet Rich Plasma), intesi come concentrati autologhi composti di piastrine, a uso intra-articolare o intra-lesionale, sono stati introdotti a partire dagli inizi degli anni 2000. La premessa dietro l'uso di questi prodotti, la cui diffusione è stata fin troppo rapida, è basata sulla funzione delle piastrine che sembrano avere un ruolo non solo nei meccanismi dell'emostasi ma anche nei processi anabolici tissutali, di rivascularizzazione e mitigazione dell'infiammazione, anche a livello di tessuto osseo. Una significativa variabilità esiste in termini di concentrazione finale di piastrine e leucociti per i vari prodotti in commercio (Franklin et al. 2015).

Sembrano così attualmente auspicabili maggiore chiarezza in relazione a meccanismo d'azione, livelli terapeutici, applicazioni ed efficacia clinica, così come maggiore standardizzazione nelle metodiche di preparazione e controllo-qualità del prodotto finale (Conzemius, 2014).

Gestione non farmacologica

Considerando l'OA come malattia cronica, il ricorso a terapia non farmacologica presenta l'indubbio vantaggio di ridurre i rischi di una somministrazione prolungata.

Un articolo recente (Comblain et al 2015), volto a valutare l'efficacia di nutraceutici nel trattamento dell'OA nel cane, riporta: scarsa biodisponibilità per curcuma somministrata per via orale e bibliografia contrastante circa gli effetti in vivo; analoga mancanza di dati ed evidenze per la frazione insaponificabile di oli di avocado e di soia; effetti positivi invece per Condroitin solfato e Glucosamina in termini di miglioramento di punteggio nella scala del dolore (McCarthy et al., 2007; Altילו et al., 2007; Gupta et al., 2012) con l'eccezione di uno studio pubblicato da Moreau (Moreau et al. 2003). Le ricerche relative alla concentrazione di mediatori plasmatici dell'infiammazione come acido arachidonico, interleuchina IL-1 e IL-6, PGE2, hanno mostrato valori ridotti nei cani che ricevevano alimentazione supplementata con acidi grassi essenziali (EFA) omega-3. La somministrazione di estratto di Perna Canaliculus, mollusco della Nuova Zelanda, viene considerata avere effetti benefici sull'OA nel cane anche se i risultati di alcuni studi in merito vanno interpretati con cautela.

Effetti analgesici sovrapponibili a quelli ottenuti con FANS tradizionali sarebbero stati osservati in cani affetti da dolore cronico quando sottoposti a terapia sperimentale endovenosa con anticorpi anti-nerve growth factor (NGF) (NV-01) (Lascalles et al.2015).

Alimentazione e Controllo del Peso

Il tessuto adiposo si comporta da organo secernente citochine, mediatori dell'infiammazione. La riduzione della quota di alimento del 25% ritarda la comparsa e riduce l'effetto dell'osteoartrite nel cane (Smith 2006).

Un equilibrio tra acidi grassi omega-3 e acidi grassi omega 6 è essenziale al fine della formazione di lipidi pro e antinfiammatori. Gli omega-3, in particolare, inducono la formazione di eicosanoidi con minore potere infiammatorio rispetto a quelli che provengono dall'acido arachidonico, derivante da omega-6.

L'incorporazione sperimentale di acidi grassi omega-3 alle membrane di condrociti articolari ha indotto i seguenti effetti dose-dipendente: la riduzione dell'espressione e dell'attività di enzimi di degradazione dei proteoglicani e la riduzione dell'espressione di citochine proinfiammatorie come IL1 alpha, TNFalpha e COX2, senza alterazione nell'espressione di COX1 (Corbee 2013).

Di omega-3 è ricco l'olio di pesce, l'olio di Krill (Berge RK et al. 2015), mentre tra le fonti vegetali, l'olio di lino, noci ed alghe sono quelle che ne presentano concentrazioni maggiori.

In uno studio sperimentale su topi affetti da artrite reumatoide, la supplementazione di acidi grassi essenziali omega-3 con la dieta ha ridotto la concentrazione serica di mediatori dell'infiammazione (Curtis et al. 2000).

Uno studio ha dimostrato l'efficacia nel breve termine della somministrazione di olio di pesce, ricco in acido docosaesaenoico (DHA) e acido eicosapentaenoico (EPA), entrambi acidi grassi omega-3, in cani affetti da OA. Lo studio ha dimostrato un aumento significativo del carico sugli arti (peak vertical force) misurato con valutazione analitica dell'andatura e una probabilità 7 volte superiore al gruppo di controllo, di presentare un miglioramento nel corso dei 90 giorni di somministrazione (Roush 2010). Nell'uomo l'integrazione della dieta con EFAs omega-3 (1000-2000 mg al giorno) ha indotto un miglioramento clinico in soggetti affetti da OA di ginocchio da lieve a media (Peanpadungrat P. 2015).

Fisioterapia

Nei pazienti obesi, la riduzione del peso combinata a fisioterapia (passeggiate al guinzaglio, massaggi, agopuntura, movimento articolare passivo) permette un miglioramento della sintomatologia clinica associata ad OA (Mlacnik 2006, Impellizzeri 2000). Finalità del trattamento, oltre alla riduzione del dolore, è di ristabilire una funzionalità articolare e muscolare.

Alle tecniche manuali possono essere combinate le terapie elettriche come stimolazione elettrica neuromuscolare (tipo Transcutaneous Electrical Nerve Stimulator o TENS), Onde d'urto o ESWT (Extracorporeal ShockWave Therapy) (Mueller et al, 2007; Becker et al. 2015).

Nutraceutici

Il Pentosano Polisolfato, disponibile in una combinazione orale combinata con calcio, dimostra un effetto benefico sulla sintesi di ialuronano e riduce la perdita di proteoglicani a livello di cartilagine articolare. Tuttavia, così come per molluschi a conchiglia verde ed estratti turmerici, Aragon et al, hanno indicato la mancanza di dati sufficienti, al tempo dello studio, tali da consentire di raccomandare con alto indice di confidenza l'impiego delle suddette sostanze nei pazienti con OA. Dati promettenti sono stati pubblicati in merito all'impiego di glucosamina cloridrato e condroitin solfato (McCarthy G, et al. 2006).

La glucosamina è un amino-monosaccaride solubile in acqua che, una volta modificato in N-acetilglucosamina, funge da precursore per i Glicosaminoglicani (GAG), componenti della matrice extracellulare della cartilagine articolare. L'assorbimento è di circa il 90% per via orale, con un pKa (costante di dissociazione acida in forma logaritmica) che favorisce l'assorbimento intestinale, una rapida diffusione tissutale e un particolare tropismo per la cartilagine articolare (Neil et al. 2005).

Caratteristiche analoghe sono dimostrate dal condroitin solfato, normale costituente della cartilagine articolare. Forma, origine e peso ne influenzano l'assorbimento (biodisponibilità sino al 70%) dopo somministrazione orale, con una maggiore permeabilità gastrointestinale del condroitin solfato a basso peso molecolare (Neil et al. 2005).

Il tropismo per la cartilagine articolare fa sì che la sua concentrazione in questa sede ecceda quella plasmatica. Il condroitin solfato svolge un ruolo nel mantenimento della viscosità del liquido sinoviale e in combinazione con la glucosamina ha dimostrato di possedere effetti benefici in termini di protezione

della cartilagine articolare e riduzione della necessità di ricorrere a terapie farmacologiche con FANS nei soggetti affetti da OA da lieve a moderata (Neil et al. 2005; Johnson et al. 2001).

Nell'ottica di riassumere i dati provenienti da ricerche condotte in medicina umana in pazienti sottoposti a trattamento con condroitin solfato e glucosamina, uno studio meta-analitico ha evidenziato, in 14 su 15 studi effettuati, benefici effetti in termini di riduzione del dolore e miglioramento della capacità motoria (McAlindon et al, 2000).

Conclusione

Il dolore cronico articolare si presenta quale fenomeno progressivo la cui evoluzione è in grado di inficiare in modo significativo la qualità di vita di cani e gatti. La prevenzione, il riconoscimento e il trattamento del dolore cronico articolare debbono dunque porsi come obiettivi primari nell'ambito dell'attività clinica del medico veterinario. All'interno della struttura veterinaria dovranno essere adottate strategie che riducano ansia e nervosismo nei soggetti con OA, per i quali le manipolazioni gentili e l'assenza di ostacoli fisici all'interno delle gabbie possono essere di chiaro ausilio.

L'educazione del proprietario-cliente ha poi un ruolo cardine nella gestione della patologia cronica nell'ambiente domestico. La costanza e la regolarità nelle cure in un ambiente non stressante, ma al contrario confortante, possono migliorare la quotidianità e il livello di relazione di cani e gatti affetti da OA.



Bibliografia:

1. Altilio M, Peal A, Alvey M, et al (2007). Therapeutic Efficacy and Safety of Undenatured Type II Collagen Singly or in Combination with Glucosamine and Chondroitin in Arthritic Dogs. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 17, 189–196.
2. Aragon CL, Hofmeister EH, Budsberg SC (2007). Systematic review of clinical trials of treatments for osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 230:514–521.
3. Becker W, Kowaleski MP, McCarthy RJ, Blake CA (2015). Extracorporeal shockwave therapy for shoulder lameness in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 51(1):15-9.
4. Berge RK, Ramsvik MS, Bohov P, et al (2015). Krill oil reduces plasma triacylglycerol level and improves related lipoprotein particle concentration, fatty acid composition and redox status in healthy young adults - a pilot study. *Lipids Health Dis*. 15(14):16.
5. Comblain F, Serisier S, Barthelemy N, et al (2015). Review of dietary supplements for the management of osteoarthritis in dogs in studies from 2004 to 2014. *J Vet Pharmacol Therap*. 39, 1-15.
6. Comblain F, Serisier S, Barthelemy N, et al (2016). Review of dietary supplements for the management of osteoarthritis in dogs in studies from 2004 to 2014. *J Vet Pharmacol Ther*. 23
7. Conzemius (2014), 17th ESVOT Congress, Venice 2-4 October, Italy.
8. Corbee RJ, Barnier MM, Van de Lest CH, et al (2013). The effect of dietary long-chain omega-3 fatty acid supplementation on owner's perception of behaviour and locomotion in cats with naturally occurring osteoarthritis. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 97(5):846–53.
9. Curtis CL, Hughes CE, Flannery CR, et al. (2000). n-3 fatty acids specifically modulate catabolic factors involved in articular cartilage degradation. *J Biol Chem* 275:721–724.
10. Epstein M, Rodan I, Griffenhagen G, et al (2015). 2015 AAHA/AAFP Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. *J Am Anim Hosp Assoc*, 51:67–84.
11. Francis DJ, Hutadilok N, Kongtawelert P, et al (1993). Pentosan polysulphate and glycosaminoglycan polysulphate stimulates the synthesis of hyaluronan in vivo. *Rheumatol Int* 13:61–64.
12. Franklin SP, Bridget C. Garner BC, Cook JL (2015). Characteristics of canine platelet-rich plasma prepared with five commercially available systems. *Am J Vet Res* 76:822–827.
13. Gupta RC, Canerdy TD, Lindley J, et al (2012). Comparative therapeutic efficacy and safety of type-II collagen (UC-II), glucosamine and chondroitin in arthritic dogs: pain evaluation by ground force plate. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 96, 770–777.
14. Impellizeri, Tetrack MA, Muir P, et al (2000). Effect of weight reduction on clinical signs of lameness in dogs with hip osteoarthritis Joseph A. *J Am Vet Med Assoc*, 216:1089–1091.
15. Innes JF (2012): Arthritis, in *Veterinary Surgery: Small Animal*, Tobias K M J, S A (ed): Vol. Missouri, Saunders, 1078-1111.
16. Johnson KA, Hulse DA, Hart RC, et al (2001). Effects of an orally administered mixture of chondroitin sulfate, glucosamine hydrochloride and manganese ascorbate on synovial fluid chondroitin sulfate 3B3 and 7D4 epitope in a canine cruciate ligament transection model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 9:14–21.
17. Lascelles BD, Knazovicky D, Case B, et al (2015) A canine-specific anti-nerve growth factor antibody alleviates pain and improves mobility and function in dogs with degenerative joint disease-associated pain. *Vet Res Apr* 30 (11):101.
18. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, et al (2000) Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 283:1469–1475.
19. McCarthy G, O'Donovan J, Jones B, et al (2006). Randomised double-blind, positive-controlled trial to assess the efficacy of glucosamine/chondroitin sulfate for the treatment of dogs with osteoarthritis, 174(1):54-61.
20. Miquel J, Bernd A, Sempere JM, et al. (2002). The curcuma antioxidants: pharmacological effects and prospects for future clinical use. A review. *Arch Gerontol Geriatr*, 34:37–46.
21. Mlacnik EM, Bockstahler BA, Marion Müller M, (2006). Effects of caloric restriction and a moderate or intense physiotherapy program for treatment of lameness in overweight dogs with osteoarthritis *J Am Vet Med Assoc* 229:1756–1760.
22. Moreau M, Dupuis J, Bonneau NH, et al (2003). Clinical evaluation of a nutraceutical, carprofen and meloxicam for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec* 152:323–329.
23. Mueller M, Bockstahler B, Skalicky M, et al (2007). Effects of radial shockwave therapy on the limb function of dogs with hip osteoarthritis. *Vet Rec* 160(22):762-5.
24. Neil KM, Caron JP, Orth MW (2005). The role of glucosamine and chondroitin sulfate in treatment for and prevention of osteoarthritis in animals. *JAVMA*, 226 (7).
25. Nobili V, Alisi A, Musso G, et al, (2016). Omega-3 fatty acids: Mechanisms of benefit and therapeutic effects in pediatric and adult NAFLD. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 53(2):106.
26. Peanpadungrat PJ (2015). Efficacy and Safety of Fish Oil in Treatment of Knee Osteoarthritis. *Med Assoc Thai*. 98 Suppl 3: S110-4.
27. Rausch-Derra LC, Huebner M, Rhodes L, et al (2015). Evaluation of the safety of long-term, daily oral administration of grapiprant, a novel drug for treatment of osteoarthritic pain and inflammation, in healthy dogs. *Am J Vet Res*, 76:853–859.
28. Roush JK, Cross AR, Renberg WC (2010). Evaluation of the effects of dietary supplementation with fish oil omega-3 fatty acids on weight bearing in dogs with osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc* 236:67–73.
29. Smith G K, Paster ER, Powers MY, et al (2006). Lifelong diet restriction and radiographic evidence of osteoarthritis of the hip joint in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 229:690–693.
30. Vandeweerd JM, Zhao Y, Nisolle JF, et al (2015). Effect of corticosteroids on articular cartilage: have animal studies said everything? *Fundam Clin Pharmacol* 29(5):427-38.
31. Walton MB1, Cowderoy EC1, Wustefeld-Janssens B, et al (2014). Mavacoxib and meloxicam for canine osteoarthritis: a randomised clinical comparator trial. *Vet Rec*. 175(11):280.