



14 / Özel Sayı 1 / 2011 (73-77)
14 / Suppl 1 / 2011 (73-77)

Jale MERAY

Zafer GÜNENDİ

İletişim (Correspondence)

Zafer GÜNENDİ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve
Rehabilitasyon Anabilim Dalı, ANKARA

Tlf: 0 312 202 52 19

Faks: 0 312 202 52 35

e-posta: zafergunendi@yahoo.com

DERLEME

OSTEOARTRİTE HASTALIK MODİFİYE EDEN İLAÇLAR

Öz

Osteoartrit eklem kartilajı ve subkondral kemikte aşınma ve tamir süreciyle beraber düşük dereceli sinovyal inflamasyonun da eşlik ettiği kronik eklem hastalığıdır. En büyük risk faktörü mekanik stres olmakla birlikte bir takım biyokimyasal ve genetik faktörler de patogeneizde rol almaktadır. Tedavide ana amaçlar hasta eğitimi ile risk faktörlerinin azaltılması, ağrının azaltılması ve ortadan kaldırılması ve bozulmuş olan fonksiyonun optimal düzeye getirilmesidir. Son yıllarda hastalığın progresyonunu modifiye edebilmek de tedavi amaçları arasına katılmıştır. Bu amaçla hastalığın patofizyolojik sürecine etki eden moleküller geliştirilmiş ve “osteoartritte hastalığı modifiye eden ilaçlar” başlığı altında toplanmıştır. Bu ürünlerin etkinliklerini inceleyen bilimsel çalışmaların sonuçları çelişkilidir ve daha standardize, uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Osteoartrit, Kondrosit; Ekstrasellüler Matriks; Sitokinler

REVIEW ARTICLE

DISEASE MODIFYING OSTEOARTHRITIS DRUGS

ABSTRACT

Osteoarthritis is a chronic joint disorder characterised by degradation and reparation processes of joint cartilage and subchondral bone with the presence of accompanying mild synovitis. Although the most important risk factor is the mechanical loading, biochemical and genetic factors also play a role in the pathogenesis of osteoarthritis. The primary goals in the management of osteoarthritis are to reduce the risk factors through patient education, to alleviate and relieve the pain and to restore the impaired functionality. Recently, modifying the progression of osteoarthritis has been included as a goal for the management of osteoarthritis. For this purpose, molecules that have an effect on pathophysiological processes of osteoarthritis were developed and these agents were classified as disease modifying osteoarthritis drugs. The scientific researches that investigate the effects of these products present conflicting results and therefore long-term follow-up studies which are more standardized are necessary.

Key Words: Osteoarthritis; Chondrocyte; Extracellular Matrix; Cytokines



Dejeneratif osteoartrit (osteoartroz, OA) eklem kartilajının deformasyonu ve erozyonu, subkondral kemik ve sinovyal dokunun biyokimyasal ve morfolojik değişiklikleri ile karakterize eklem hastalığıdır (1). Tüm dünyada prevalansı yaşlanmayla artar ve 60 yaş üzeri popülasyonda en önemli fonksiyonel özürllülük nedenidir (1, 2). Semptomatik diz OA insidansı 60 yaş üzerinde %13, semptomatik kalça OA insidansı ise 55-74 yaşları arasında %4'dür.

Osteoartrit, sinovyal eklemlerin patolojik deformasyonu neticesinde ortaya çıkan klinik tablodur. Hastalıkta patoloji, eklem dokularının yıkım ve onarım dengelerinin bozulması ve mekanik streslerin dokularca karşılanmaması sonucunda hasarlanmasıdır. Bu ilerleyici eklem deformasyonunun klinik yansıması ağrı ve fonksiyon kaybıdır (1-3).

Osteoartrit tedavisi hasta eğitimi ile ağrının azaltılması ve fonksiyon kaybının önlenmesi için yapılan uygulamaları içerir. Eğitim, tedavi basamakları içinde öncelikli ve önemlidir (4). Eğitim OA'nın risk faktörlerinden obezitenin ve mekanik streslerin azaltılması gibi müdahale edilebilen risklerin düzeltilmesi için gereklidir. Asetaminofen, steroid olmayan antiinflamatuvar (SOAİ) ilaçlar ve fizik tedavi ajanlarının kullanılması gibi semptomatik yaklaşımlar, çok uzun yıllardır denenmiş kısa süreli ve kısmen etkili olabilen palyatif yöntemlerdir (4,5). Tedavi alternatifi olarak OA patogenezinin sorumlu tutulan mekanizmalara dikkat yöneldiği için, kartilaja odaklı moleküller üzerinde çalışmalar hız kazanmıştır. Kartilaj ekstrasellüler matriksine (ESM) ve kondrositlere yönelik ilk denemeler, kartilajda katabolizma ve anabolizma homeostasis'ini dengelemeye yöneliktir. Bu yönde kartilaj matriksini ve kondrositleri koruyarak yıkımı yavaşlatan, modifiye eden maddelere Kartilaj/Kondrosit Koruyucu Ajanlar (Chondroprotective Agents) denilmiştir (6). Histopatolojik düzeydeki iyileşmenin klinik yansıması hastalık semptomlarının baskılanarak klinik iyileşmenin sağlanmasıdır ve bu nedenle semptomatik iyileşme de sağlayan bu moleküller, hastalık modifiye edici osteoartrit ilaçları (Disease modifying OA drugs, DMOAD) başlığı altında toplanmıştır (6). DMOAD kapsamındaki farmakolojik maddelerin bir kısmını "OA'da semptomatik yavaş etkili ilaçlar (Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis, SYSADOA) olarak Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) (4), Avrupa Romatoloji Birliği (EULAR) (7) ve Uluslar arası Osteoartrit Araştırma Topluluğu (OARSI)'nin (8) OA tedavi kılavuzlarından hatırlıyoruz. Örneğin hyaluronanlar ve kapsaisin ACR-2000 protokolünde öncelikle önerilirken, EULAR-2003 tedavi kılavuzunda glukozamin-kondroitinlere öncelikli yer verilir (4,7). OARSI-2008 tedavi kılavuzunda diaserein'in tedavi öneri düzeyi %41'dir (8).

Osteoartrit kartilajında ESM'nin homeostazını katabolik etkili sitokinler ve anabolik etkili büyüme faktörleri belirler

(3). ESM yapımı kondrositlerce sentezlenen büyüme faktörleri (İnsülin benzeri büyüme faktörü-ILGF gibi) tarafından regüle edilir. Matriks yıkımı ise IL-1 α ve IL-1 β başta olmak üzere katabolik sitokinler ve nitrik oksit tarafından tetiklenir. IL-1 β gibi katabolik sitokinlerin artmış düzeyleri ile korele bulunan artmış matriks metalloproteinaz (MMP) aktiviteleri de morfolojik değişimde çok etkindir. OA patogenezinde etkin tüm bu molekülleri tedavi hedefleri esas alındığında üç grupta toplamak mümkündür; kartilaj düzeyinde, sinovyal membran düzeyinde ve subkondral kemik düzeyinde etkili moleküller. Kartilaj düzeyinde katabolizmanın inhibisyonu ve anabolizmanın stimülasyonu, sinovyal membran düzeyinde sitokin inhibisyonu ve oksidatif stres inhibisyonu, subkondral kemik düzeyinde ise kemik rezorpsiyon inhibisyonu ve kemik formasyon stimülasyonu tedavi hedefleri olarak amaçlanmıştır (9).

Günümüzde halen DMOAD grubunda yer alan birçok farmakolojik ajanın klinik etki ve/veya riskleri ile ilgili tartışmalar sürmektedir (3). Örneğin radyolojik takip kriterlerine göre patogenezi modifiye ettiği düşünülen bazı farmakolojik ajanlar klinik semptomlarda düzelleme sağlayamamıştır. Ayrıca ilaç endüstrisinde sponsorluğu yapılan çalışmaların bir kısmında, radyolojik yorumlamaların standardizasyonu ve tekrarlı güvenilirlik çalışmalarının izah edilmesi de cevap bekleyen sorulardandır (3,10).

Hyaluronanlar

Sinovyal sıvının viskoelastik özelliğini koruyan hyaluronanlar (HA) kondrosit büyümesini ve metabolizmasını stimüle eder, apoptozisi azaltır, ESM'de kollajen ve proteoglikanların sentezini stimüle ederler. Ayrıca metalloproteinazların etkilerini de inhibe ederler (11). OA'nın erken evrelerinde kullanıldığı zaman, hastalık modifiye edici etkilerinin daha belirgin olduğuna inanılır. Moleküler ağırlığı 500 kD üzerinde olan ürünlerin etkili ve emniyetli olduğu ve sodyum hyaluronat (500-730 kD moleküler ağırlık) ile bir yıla kadar semptomların düzeldiği bildirilmiştir (12).

Sülfatlanmış Polisakkaritler ve Kondromukoproteinler

Kondroitin sülfatın da (KS) dahil olduğu proteoglikan yıkım ürünlerinin kondrositlerin onarım fonksiyonu üzerine pozitif etkili olabileceği, hyaluronan ve agrekan sentezini arttırabildiği bildirilmektedir. İn vitro çalışmalarda kondroitin polisülfatların IL-1 etkilerini inhibe edici, kollajenaz, metalloproteinaz aktivilerini baskılayıcı etkileri de gösterilmiştir (13). Kondroitin sülfatların antiinflamatuvar etkileri, IL-1 β 'nin indüklediği mitojenle aktive olan protein kinaz (mitogen activated protein kinase, MAPK) ve ekstrasellüler sinyalle regüle edilen kinazların (extracellular signal regulated kinase, ERK) fosforilasyonunu inhibe etme özelliğine dayandırılır (13).



Kondroitin sülfat 4 ve 6 moleküllerinin 800mg/gün dozunda iki yıl kullanımı ile eklem aralığının korunabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur (14).

Glukozaminler

Glukozaminoglikan ve proteoglikan sentezini tetikleyen heksozamin molekülleridir. Glukozamin sülfatın (GS), IL-1 β ile indüklenmiş insan kondrosit kültürlerinde proinflamatuar mediatörlerin sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (15). GS'nin 1500mg/gün dozda, 3 yıl kullanılması durumunda eklem aralığının korunduğu ve klinik parametrelerin düzeltilmesini bildiren sonuçlar alınmıştır (15,16). Ancak glukozaminler, glukozamin-6 pirofosfat kullanarak heksozamin biyosentez siklusunu ile metabolize olurken glukoz ile rekabete girerler. Ayrıca intrasellüler biriken yıkım ürünlerinin hücresel işlevleri engelleyerek insülin direncini ve metabolik sendrom riskini artırabileceği yönündeki görüşler kullanımlarında çekince yaratmıştır. Aralıklı kullanımı (6 hafta 1500mg/gün ve 1 hafta ara şeklindeki tekrarlı kullanım) ve kristalin formlarının seçilmesi ile bu riskin oluşmayacağı da güncel görüşlerdir (17, 18).

Metilsülfonilmetan

Metilsülfonilmetan (MSM) organik sülfür bileşiği ve dimetil sülfoksit metabolitidir. Erişkin insan bedeninde doğal olarak bulunan ve idrarla 4-11 mg/gün olarak atılan bir maddedir. MSM içeriğindeki sülfür, esansiyel aminoasitler olan metiyonin ve sistein oluşumuna yardımcıdır. MSM hücrelere fleksibilite katar, permeabiliteyi kolaylaştırır. Kondroitin sülfat, glukozamin sülfat ve MSM kombinasyonu şeklinde hazırlanmış tabletlerin kullanımı tüm dünyada yaygınlaşmaktadır (19).

Diaserein

Bitkisel kökenli olan diaserein yarı sentetik antrokinon derivativesidir ve aktif metaboliti rhein'dir. Etkisi IL-1 sentezinin inhibisyonudur. Ayrıca transforme edici büyüme faktörlerinin (TGF β 1 ve TGF β 2) etkisini artırır. Fakat diaserein hastalık modifiye edici etkisi kesin kabul edilmekle birlikte, sinoviyosit kültürlerinde inflammatuar mediyatör salınımında artış yaparak paradoksal bir etki oluşturduğu da bildirilmiştir (20). Kalça osteoartritinde 3 yıl, 100mg/gün diaserein kullanımının eklem aralığındaki daralma sürecini yavaşlattığı bildirilmiştir (21). Diyare, bazı hastalarda etkin düzeyde görülen yan etkidir.

Tetrasiklin ve Doksisisiklin

Diaserein benzeri bir etkiye sahiptir. Siklojenaz ve prostoglandin-E2 etkisinde artışla inflammatuar cevabı artırması paradoksal bir bulgudur. Diğer yandan ise, mRNA inhibisyonu nedeniyle proteaz ve kollajenaz inhibisyonu, nitrik oksit sentetaz aktivitesinde baskılanma ve interlökin dönüştürücü enzim inhibisyonu etkileriyle DMOAD özelli-

ği sağladığı bildirilmiştir (6 22). Otuz ay 200mg/gün dozunda kullanılması ile eklem aralığının korunduğuna dair sonuçlar vardır (22).

Yıllardır yaygın olarak kullanılan bu ilaçların listesi yeni eklenmekte olan preparatlarla her gün artmakta ve yeni tedavi önerilerinin faz II/III çalışmaları devam etmektedir (Tablo-1) (3).

Tablo 1- Faz II ve III Çalışmaları Devam Eden Hastalık Modifiye Edici Osteoartrit İlaçları

Etken Ajan	Son Durum
Oral salmon kalsitonin	Faz III
İNOS inhibitörü-SD6010	Faz II/III
Vitamin D ₃ -Kolekalsiferol	FazII/IV
Kollajen hidrolizat	Faz II/III
Fibroblast büyüme faktörü	Faz II
Kemik morfogenetik protein	Faz II
Avokado-soyafasulyesi yağı	Faz III

İNOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz

Kalsitoninler

Normal fizyolojik rolü kalsiyum homeostazisini düzenlemek olan kalsitonin, osteoklastlarda reseptörlerine bağlanarak rezorpsiyonu inhibe eder. İn vitro çalışmalarda MMP aktivitesinde ve kartilaj yıkımında baskılanma sağlar. Oral salmon kalsitonin ile tip-II kollajen düzeylerinde azalma bildirilmiştir. Henüz randomize kontrollü çalışmaların yetersiz olduğu ve faz III denemelerinin devam ettiği bildirilmektedir (3,10).

İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentetaz İnhibitörleri

Osteoartrit kartilajının yıkım sürecinde ve alevlenmiş inflamasyon zemininde indüklenebilir nitrik oksit sentetaz (İNOS) aktivitesi çok belirgindir. Nitrik oksit MMP'leri aktive eder, kollajen ve proteoglikan sentezini inhibe eder ve kondrosit hücre ölümünü tetikler. SD-6010 gibi İNOS inhibitörlerinin OA'da modifiye edici etkinlikleri olabilir düşüncesiyle başlatılan faz II ve III çalışmaları devam etmektedir (3,10).

Kemik Morfogenetik Protein

Kemik Morfogenetik Protein-7, TGF- β grubundandır ve hücre migrasyonu, farklılaşması, proliferasyonu ve apoptozisine etki eder. Kartilajda onarıcı etkileri vardır. Proteoglikan, kollajen ve hyaluronik asit sentezini uyandır, IL-1'in katabolik etkilerini önler. OA kartilajında Kemik Morfogenetik Protein-7 düzeyleri azalmıştır ve medikal takviyesinin anabolik etkiyi düzeltereği düşünülmüştür (3,10).

Vitamin D

Normal kemik ve kartilaj metabolizması vitamin D varlığında mümkündür. Düşük serum vitamin D düzeyleri ile



OA'nın radyografik progresyonu arasında ilişki saptanmıştır ve vitamin D'nin hastalık modifiye edici etkisini inceleyen çalışmalar devam etmektedir (3,10).

Kollajen Hidrolizat

Hayvan kemikleri ve derisinden elde edilen kollajenin ve jelatinin yıkım ürünüdür. OA'da semptomatik iyileşme yaptığı tespit edilmiştir ama çok yeni tamamlanan faz II ve III çalışmalarının sonuçları net olarak açıklanmamıştır (3,10).

Fibroblast Büyüme Faktörü

Fibroblast büyüme faktörü-18 (FGF-18) kartilaj üzerinde anabolik etkiye sahiptir. Kondrositlerde FGF reseptör 3'ü aktive ederek anabolik etkisini gösterir. Matriks formasyonunu hızlandırır, hücre proliferasyonunu inhibe eder. Preklinik çalışmalar bu proteinin kartilaj hasarını onarmada potansiyel bir rolü olabileceğini desteklemektedir. Bu konuda klinik çalışmalar devam etmektedir (3,10).

Avokado-Soya Fasulyesi Yağı

Üçte bir avokado ve 2/3 soya fasulyesi yağı kombinasyonundan oluşan bir ekstrakt olan "piasclidine" kondrositler üzerinde anabolik ve antiinflamatuvar etkilidir. Bu ekstrakt ile yapılan ilk denemelerde eklem aralığının korunması üzerinde beklenen etki sağlanamamıştır ve halen faz III çalışmaları devam etmektedir (3, 10).

Matriks Metalloproteinaz İnhibitörleri

Matriks metalloproteinazlar çinko bağlı endopeptidlerdir ve kollajen yıkımında etkindirler. Son iki yıldır MMP inhibitörleri olarak hidroksamik ve karboksilik asit bazı maddeler kullanılmış ancak süre ve doza bağımlı olarak fibroplazi ve tendinit benzeri yaygın kas iskelet sistemi ağrıları geliştirmişlerdir (3 23,24). İnterstitiyel kollajenaz inhibisyonu yaygın kas ağrılarından sorumlu tutulmaktadır (3).

Sitokin İnhibitörleri

İnterlökin-1 reseptör antagonisti olan "orthokine" in intraartiküler enjeksiyonlarından sonra analjezi sağlanamamış, ayrıca septik artrit gibi yan etkiler gözlenmiştir (25).

İnterlökin-1β dönüştürücü enzim inhibitörü olan "pranacasan" faz II çalışmalarında araştırılmış ve karaciğer üzerinde toksik etkiler gözlenmiştir (3).

TNF-α antagonistleri ile çalışmalar sürmektedir. Eroziv inflamatuvar seyirli el OA tedavisinde intraartiküler TNF-α antagonisti kullanımı ile olumlu sonuçlar alınmışsa da bu uygulamalar tedavi öneri düzeyine yükselememiştir (26).

Son yıllarda OA tedavi basamakları arasına yapısal hasarı modifiye ettiği düşünülen ilaçlar da eklenmektedir. Şu anda var olan bu ilaçların çok inandırıcı bir hastalık modifiye edici etkisi gösterilememiştir de, bu konuda devam eden in

vitro ve in vivo araştırmalarda denenen her yeni molekül, OA tedavisinde bir umut ışığı olmaktadır. Tedavi başarısının artması için tedavi prensiplerinin iyi belirlenmesi gereklidir. Öncelikle normal eklem mekaniği bozulmamış, onarılabilecek dokularda OA gelişmeden etkin tedavi başlatılmalıdır. İleri yaşla birlikte, dejenerasyonu ilerlemiş kartilaj kondrositlerinin büyüme faktörleri ile yapılan tedaviye cevap vermediği bilinmektedir. Osteoblast cevabının yaşlanmaya paralel olarak değişmesi veya oluşan yeni kartilajın fibröz dokudan ibaret olup, hiyalen kartilaj özelliği göstermediği de tespit edilmiştir. Sonuçlar gösteriyor ki, OA tedavisinde başarı için hastayı ele alırken koruyucu hekimlik ve ilaç tedavileri birlikte düşünülmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cesare PD, Abramson SB (Çev: Dinçer F). Osteoartrit patogenezi. In: Haris ED (Ed) (Çev. Ed. Arasil T). Kelley Romatoloji. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara 2006, pp 1493-513.
2. Qvist P, Bay-Jensen AC, Christiansen C, Dam EB, Pastoureau P, Karsdal MA. The disease modifying osteoarthritis drug (DMOAD): Is it in the horizon? Pharmacol Res 2008;58(1):1-7.
3. Hunter DJ. Pharmacologic therapy for osteoarthritis-the era of disease modification. Nat Rev Rheumatol 2011;7(1):13-22.
4. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. Arthritis Rheum 2000;43(9):1905-15.
5. Roddy E, Doherty M. Guidelines for management of osteoarthritis published by the American College of Rheumatology and the European League Against Rheumatism: why are they so different? Rheum Dis Clin North Am 2003;29(4):717-31.
6. Verbruggen G. Chondroprotective drugs in degenerative joint diseases. Rheumatology (Oxford) 2006;45(2):129-38.
7. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al; Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2003;62(12):1145-55.
8. Zhang W, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendati-



- ons for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16(2):137-62.
9. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. DMOAD developments: present and future. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65(3):242-8.
 10. Alcaraz MJ, Megías J, García-Armandis I, Clérigues V, Guillén MI. New molecular targets for the treatment of osteoarthritis. *Biochem Pharmacol* 2010;80(1):13-21.
 11. Brzusek D, Petron D. Treating knee osteoarthritis with intra-articular hyaluronans. *Curr Med Res Opin* 2008;24(12):3307-22.
 12. Ghosh P, Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? *Semin Arthritis Rheum* 2002;32(1):10-37.
 13. Kubo M, Ando K, Mimura T, Matsusue Y, Mori K. Chondroitin sulfate for the treatment of hip and knee osteoarthritis: current status and future trends. *Life Sci* 2009;85(13-14):477-83.
 14. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. 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 Rheum* 2009;60(2):524-33.
 15. Reginster JY, Bruyere O, Neuprez A. Current role of glucosamine in the treatment of osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(5):731-5.
 16. Richey F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163(13):1514-22.
 17. Tannis AJ, Barban J, Conquer JA. Effect of glucosamine supplementation on fasting and non-fasting plasma glucose and serum insulin concentrations in healthy individuals. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12(6):506-11.
 18. Muniyappa R, Karne RJ, Hall G, et al. Oral glucosamine for 6 weeks at standard doses does not cause or worsen insulin resistance or endothelial dysfunction in lean or obese subjects. *Diabetes* 2006;55(11):3142-50.
 19. Vidgasayar S, Mukhyaprana P, Shashikiran U, et al. Efficacy and tolerability of glucosamine-chondroitin sulphate-methyl sulfonyl methane in osteoarthritis of knee in Indian patients. *IJPT* 2004;3:61-5.
 20. Alvarez-Soria MA, Herrero-Beaumont G, Sánchez-Pernaute O, Bellido M, Largo R. Diacerein has a weak effect on the catabolic pathway of human osteoarthritis synovial fibroblast--comparison to its effects on osteoarthritic chondrocytes. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(5):627-33.
 21. Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazières B, Vignon E, Lequesne M; ECHODIAH Investigators Study Group. 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. *Arthritis Rheum* 2001;44(11):2539-47.
 22. Brandt KD, Mazuca SA, Katz BP, et al. Effects of doxycycline on progression of osteoarthritis: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(7):2015-25.
 23. Kimura H, Yukitake H, Suzuki H, et al. The chondroprotective agent ITZ-1 inhibits interleukin-1beta-induced matrix metalloproteinase-13 production and suppresses nitric oxide-induced chondrocyte death. *J Pharmacol Sci* 2009;110(2):201-11.
 24. Johnson AR, Pavlovsky AG, Ortwine DF, et al. Discovery and characterization of a novel inhibitor of matrix metalloprotease-13 that reduces cartilage damage in vivo without joint fibroplasia side effects. *J Biol Chem* 2007;282(38):27781-91.
 25. Yang KG, Rajmakers NJ, van Arkel ER, et al. Autologous interleukin-1 receptor antagonist improves function and symptoms in osteoarthritis when compared to placebo in a prospective randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16(4):498-505.
 26. Fioravanti A, Fabbroni M, Cerase A, Galeazzi M. Treatment of erosive osteoarthritis of the hands by intra-articular infliximab injections: a pilot study. *Rheumatol Int* 2009;29(8):961-5.