

Inovatívne postupy v liečbe gonartrózy

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.

Štúdia: Intraartikulárna aplikácia hydrolyzovaného kolagénu v liečbe gonartrózy

Osteoartróza je najčastejším ochorením pohybového systému. Možnosti liečby sú obmedzené, a najpoužívanejšie liečivá ako perorálne nesteroidové antireumatiká alebo intraartikulárne aplikované kortikosteroidy sa spájajú s výraznými nežiaducimi účinkami. Táto situácia vedie k hľadaniu nových liečebných možností. Jednou z nových možností je injekčná aplikácia kolagénu. V časopise *Journal of Clinical Medicine* bola v roku 2019 publikovaná štúdia, ktorá sa zaoberala účinnosťou intraartikulárne podávaného hydrolyzovaného kolagénu v liečbe osteoartrózy kolena.¹ Prinášame referát z tejto štúdie.

Úvod

Základným patofyziologickým procesom pri osteoartróze (OA) je degradácia extracelulárnej matrix (ECM) kĺbovej chrupavky pôsobením aktivovaných enzýmov, ako sú matrixové metaloproteinázy (napr. MMP1) a metaloendopeptidázy (Např. ADAMTS, A Disintegrin and A Metalloproteinase with ThromboSpondin motifs). Tieto enzýmy sú aktivované prozápalovými cytokínmi. Pri tomto procese dochádza v ECM k degradácii kolagénu. Tieto zistenia viedli k výskumu zameraného na otázku, či kontakt postihnutej kĺbovej chrupavky s exogénnym kolagénom (v rôznom stupni polymerizácie či hydrolyzy) pôsobí proti týmto prozápalovým a degeneratívnym procesom. Štúdie *in vitro* tento predpoklad potvrdili.² Ukázalo sa, že priamy kontakt kolagénu s kĺbovou chrupavkou podporuje proliferáciu chondrocytov a zvyšuje syntézu kolagénu II. typu v chondrocytoch.³ Prospešnosť injekčne podávaného kolagénu priamo do postihnutej oblasti (predovšetkým intraartikulárne) bola potvrdená v klinických štúdiách,⁴⁻⁶ ktoré ukázali výrazné klinické zlepšenie u pacientov s OA po podávaní injekčného kolagénu. Nedávno bol na trh uvedený nový **injekčný prípravok s obsahom lyofilizovaného hydrolyzátu bovinného kolagénu** (Taliansko). Balenie (fľaštička) obsahuje 4 mg hydrolyzátu kolagénu, ktorý sa aplikuje intraartikulárne po rozpustení v 2 ml sterilnej vody. Ako udáva výrobca, intraartikulárna liečebná kúra spočíva v 3 injekciách, prvé dve sú aplikované s odstupom 15 dní, tretia injekcia s odstupom 1 mesiaca po druhej aplikácii.

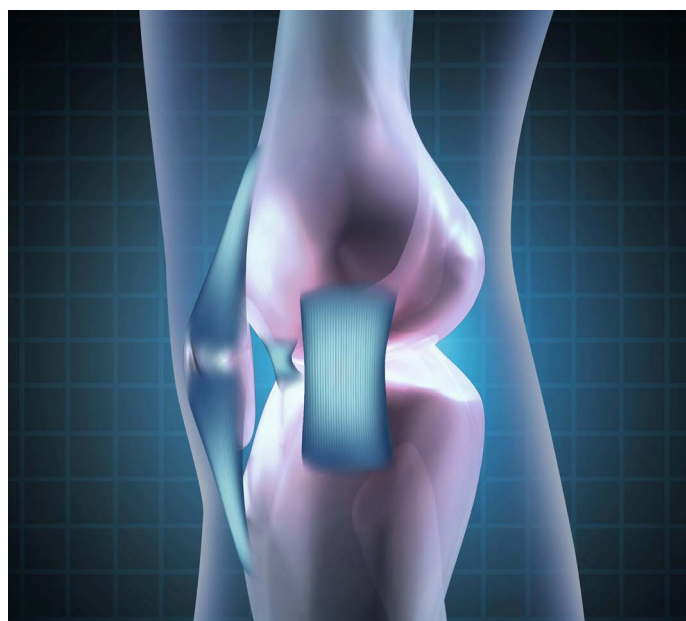
Referovaná prvá štúdia s týmto prípravkom, ktorej výsledky boli uverejnené v časopise *Journal of Clinical Medicine*, sa skladala z dvoch častí. Prvá štúdia *in vitro* sa zaoberala účinkom hydrolyzovaného injekčného kolagénu na chrupavku postihnutú OA. Druhá časť predstavovala pilotnú klinickú retrospektívnu štúdiu zameranú na bezpečnosť a účinnosť tohto prípravku na symptómy OA u pacientov s gonartrózou.

Metodika

Štúdia *in vitro*

V štúdii *in vitro* sa sledovalo pôsobenie hydrolyzovaného injekčného kolagénu na kĺbovú chrupavku pacientov postihnutých koxartrózou, pričom bol sledovaný rad laboratórnych parametrov, napr. morfológia chondrocytov, produkcia extracelulárnej matrix a produkcia kolagénu v chondrocytoch.

Pretože kvalita kĺbovej chrupavky je ovplyvnená produkciou kolagénu v chondrocytoch a jeho vylučovaním do okolitej extracelulárnej matrix, **bolo hodnotené pôsobenie prípravkov na chondrocyty pokiaľ ide o produkciu dvoch typov kolagénu (I a II)** s tým, že je žiaduca produkcia kolagénu II. typu, charakteristická pre fyziologickú kĺbovú chrupavku, naproti tomu tvorba kolagénu I. typu vedie k tvorbe fibrózneho tkaniva a zjazveniu. Hodnotenie týchto aspektov je dôležité pre analýzu mechanizmu účinku prípravku.



Klinická štúdia

Do retrospektívnej klinickej štúdie boli zaradení 70 pacienti s osteoartrózou kolena, ktorí boli liečení na Oddelení chirurgie kolena a športovej traumatológie Humanitas Research Hospital v Miláne, na chirurgickom oddelení Policlinico San Marco v Mestre (Taliansko). Hodnotení pacienti boli vo veku od 35 do 72 rokov (priemerný vek 58,1 roka, SD = 11,1 roka), s gonartrózou 1. až 4. stupňa podľa klasifikácie Kellgrena a Lawrencea. Do štúdie neboli zaradení pacienti, ktorí trpeli na reumatoidnú artritídu a fibromyalgiu, alebo tí, ktorí trpeli infekciou v kolene. Vylúčení boli aj pacienti s BMI ≥ 30 a tí, ktorí boli liečení 3 mesiace pred štúdiou perorálnymi kortikoidmi alebo intraartikulárnou aplikáciou kortikoidov, NSAID, kyselinou hyalurónovou atď.

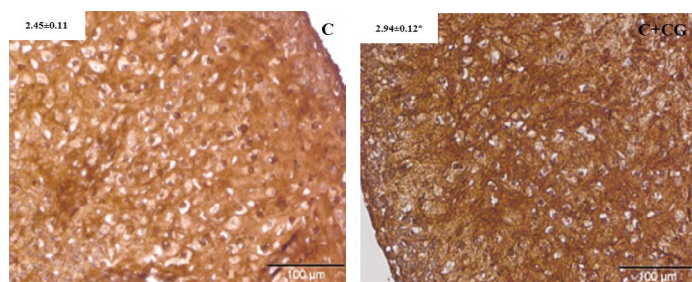
Pacienti boli liečení intraartikulárnou aplikáciou hydrolyzovaného injekčného kolagénu podľa odporúčania výrobcu, tzn. tromi intrartikulárnymi injekciami do postihnutej kolena (odstup medzi 1. a 2. aplikáciou bolo 15 dní, medzi 2. a 3. injekciou 30 dní). Závažnosť ochorenia a výsledky liečby boli hodnotené s použitím Lequesneovho indexu, škály WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index obsahujúci subskóre pre hodnotenie bolesti, stuhnutosť a funkcie kĺbu) a vizuálnej analógovej škály bolesti (VAS) v pokoji a pri pohybe. Hodnotenie prebehlo pred aplikáciou 1. injekcie (predvolená hodnota, T0), pred aplikáciou 2. injekcie (reakcia na 1. injekciu, T1), pred aplikáciou 3. injekcie (reakcia na 2. injekciu, T2) a 6 mesiacov po 3. injekcii (follow-up, FUP).

Výsledky

Štúdia *in vitro*

Ako ukázali výsledky štúdie *in vitro*, pokiaľ na chondrocyty z tkaniva postihnúť osteoartrózou pôsobil hydrolyzovaný bovinný kolagén, tieto bunky oproti kontrole lepšie udržiavali svoj fenotyp a morfológiu, tvorili viac extracelulárnej matrix; pokiaľ ide o kolagén, produkovali (oproti kontrole) viac kolagénu II. typu (charakteristického pre fyziologickú hyalínovú chrupavku) a menej kolagénu I. typu, typického pre reparatívne procesy s tvorbou fibrózneho tkaniva, resp. jazvenia, viď obr. 1. Hydrolyzovaný kolagén teda vedie v kĺbovej chrupavke k obnove a udržaniu fyziologického tkaniva a k inhibícii produkcie fibrózneho tkaniva, ktoré je súčasťou patogenetického procesu osteoartrózy a vedie k zjazveniu. To môže ďalej zvyšovať bolestivosť a funkčné zhoršenie stavu pri pohybe.

Kolagén II. typu



Obrázok 1. Vplyv hydrolyzovaného injekčného kolagénu na expresiu kolagénu I. a II. typu v chondrocytoch (imunohistochemická analýza). Keď boli chondrocyty vystavené iba chonrogennému médiu (C), expresia kolagénu nebola významne odlišná; keď však boli vystavené tiež pôsobeniu hydrolyzovaného injekčného kolagénu bola zvýšená expresia kolagénu typu II.

Klinická štúdia

Výsledky klinickej štúdie ukázali, že hydrolyzovaný bovinný kolagén bol pacientmi dobre znášaný, neobjavili sa žiadne závažnejšie vedľajšie účinky. Pokiaľ ide o pôsobenie prípravku na prejavy osteoartrózy, štúdia ukázala, že už po jednej dávke sa znížila priemerná bolestivosť postihnutého kĺbu a zlepšila sa jeho pohyblivosť a funkcie. Hodnoty vizuálnej analógovej škály bolesti (VAS) pri pohybe sa po prvej injekcii významne zlepšili, po druhej injekcii a po 6. mesiacoch od 3. injekcie zostávali stabilné. Celkovo sa **bolesť VAS pri pohybe znížila o 55 %**.

Podobne sa vyvíjali hodnoty **Lequesnovho algofunkčného indexu, ktorý sa zlepšil o 44 %**. Hodnoty všetkých hodnotených subskór WOMAC (bolesť, stuhnutosť, funkcia kĺbu) sa významne zlepšili po 1. injekcii, nasledovalo ďalšie významné zlepšenie po 2. injekcii a hodnoty zostávali stabilné aj po 6. mesiacoch od 3. injekcie. **Celková hodnota WOMAC testu sa zlepšila o 72,3 %**, viď tabuľku 1.



Diskusia

Štúdia (*in vitro* a *in vivo*) sa zaoberala účinnosťou a bezpečnosťou injekčného prípravku, ktorý obsahuje hovädzí kolagén hydrolyzovaný na fragmenty menšie ako 3 kilodaltony (kDa). Hlavným výsledkom štúdie je zistenie, že tri intraartikulárne aplikácie tohto prípravku u pacientov s osteoartrózou kolena prinášajú účinné zlepšenie všetkých hodnotených parametrov, bolestivosti, pohyblivosti a kĺbovej funkcie (významné zlepšenie nastáva obvykle už po prvej injekcii). Zlepšenie pretrváva aj pri hodnotení po viac ako 7. mesiacoch od začiatku aplikácie. Ako ukázala štúdia *in vitro*, tento účinok je sprostredkovaný predovšetkým pôsobením hydrolyzovaného kolagénu na chondrocyty kĺbovej chrupavky, u ktorej vedie k produkcii zložiek hyalínovej chrupavky a inhibuje tvorbu fibrózneho tkaniva.

Autori konštatujú, že prípravok (obsahujúci hydrolyzovaný kolagén bovinného pôvodu) pri následnom sledovaní po 6 mesiacoch od poslednej aplikácie viedol k výraznejšiemu poklesu hodnôt algofunkčných indexov (Lequesne, WOMAC), pričom na dosiahnutie tohto zlepšenia boli potrebné len 3 aplikácie. Autori pripomínajú, že v referovanej štúdii s injekčným hydrolyzovaným hovädzím kolagénom bola úspešnosť liečby hodnotená bolestivosťou (VAS) pri pohybe postihnúť kĺbu. Práve zlepšenie hodnôt tohto parametra (dokonca už po prvej injekcii) považujú autori za významný dôkaz účinnosti injekčného hydrolyzovaného kolagénu.

Tabuľka 1. Medián hodnôt zo všetkých meraných testov pri jednotlivých klinických kontrolách

	Baseline (Before First Injection)	T1 (15 Days after First Injection)	T2 (30 Days after First Injection)	FUP (About 6 Months after First Injection)	FUP vs. Baseline (%)
Time (days)	N/A	14.5.1 ± 2	22.9 ± 11.2	172.1 ± 22.7	N/A
VAS at rest	6 (22.5)	0 (6.25)	0 (5)	0 (10)	-100%
VAS when moving	50 (23.25)	30 (27.75)	21 (21.25)	22.5 (20)	-55%
Lequesne Index	9 (3.25)	7 (5.25)	3.5 (5.25)	5 (5)	-44%
WOMAC (pain)	4.5 (3.25)	2 (3)	1 (2.25)	1 (2.25)	-77.8%
WOMAC (stiffness)	2 (2.25)	2 (2.25)	1 (2.25)	0.5 (1.25)	-75%
WOMAC (physical function)	18 (13)	13.5 (12.5)	5 (10.25)	5 (7)	-72.2%
WOMAC (Total)	23.5 (14.5)	17 (15.75)	8 (13.75)	6.5 (9.25)	-72.3%

Time is provided as mean ± SD; all other values are provided as median (IQR).

Hydrolyzovaný injekčný kolagén účinkuje priamo na postihnutých miestach prostredníctvom pôsobenia aminokyselín špecifických pre kolagén, ktoré podporujú štrukturálnu a funkčnú obnovu intraartikulárnych štruktúr. Výsledkom tohto pôsobenia je zníženie bolestivosti a zlepšenie pohyblivosti postihnuteho kĺbu. Hydrolyzovaný injekčný kolagén preto svojim pôsobením pomáha pacientom znížiť spotrebu analgetík a nesteroidových antireumatik.

Záver

Výsledky štúdie in vitro ukázali, že aplikácia injekčného hydrolyzovaného kolagénu vedie v kĺbovej chrupavke k podpore tvorby fyziologického tkaniva a k inhibícii produkcie fibrózneho tkaniva (ktoré je súčasťou patogenetického procesu osteoartrózy a vedie k zjazveniu, ktoré môže u pacientov zvyšovať bolestivosť a funkčné zhoršenie stavu). Klinická časť štúdie preukázala, že hydrolyzovaný injekčný kolagén predstavuje pre pacientov s osteoartrózou bezpečnú liečebnú modalitu, ktorá pri krátkodobej aplikácii prináša výrazné dlhodobé klinické zlepšenie, ktoré pretrváva aj po 7. mesiacoch po 1. injekcii. Výsledkom je zníženie bolesti pri pohybe VAS o 55 %, zlepšenie Lesquesnovho testu o 44 %, ako aj zníženie výsledkov testu WOMAC (bolesť, stuhnutosť a funkcie kĺbu) o 72,3 %.

Z výsledkov štúdie vyplýva, že k dosiahnutiu dlhodobého efektu postačuje aplikácia troch intraartikulárnych injekcií. Všetky hodnotené parametre sa zlepšili už po prvej injekcii a účinok bol relatívne dlhodobý (viac ako 7 mesiacov od začiatku liečby). Tieto výsledky predurčujú injekčný prípravok s hydrolyzovaným kolagénom pre liečbu pacientov, u ktorých je preferovaná intraartikulárna aplikácia (napr. pri osteoartróze) s cieľom pozitívne pôsobiť na metabolizmus chrupavky, kde je preto žiaduce minimalizovať počet injekcií.

Literatúra

1. De Luca P, Colombini A, Carimati G, et al. Intra-articular injection of hydrolyzed collagen to treat symptoms of knee osteoarthritis. A functional in vitro investigation and a pilot retrospective clinical study. *J Clin Med* 2019;8:975; doi:10.3390/jcm8070975.
2. Furuzawa-Carballeda J, Muñoz-Chablé OA, Barrios-Payán J, et al. Effect of polymerized-type I collagen in knee osteoarthritis. I. In vitro study. *Eur J Clin Invest* 2009;39:591-597.
3. Naraoka T, Ishibashi Y, Tsuda E, et al. Periodic knee injections of collagen tripeptide delay cartilage degeneration in rabbit experimental osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R32.
4. Furuzawa-Carballeda J, Muñoz-Chablé OA, Macías-Hernández SI, et al. Effect of polymerized-type I collagen in knee osteoarthritis. II. In vivo study. *Eur J Clin Invest* 2009;39:598-606.
5. Furuzawa-Carballeda J, Lima G, Llorente L, et al. Polymerized-type I collagen downregulates inflammation and improves clinical outcomes in patients with symptomatic knee osteoarthritis following arthroscopic lavage: A randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *Sci World J* 2012;342854.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSC.

Nová forma kolagénu

3 kDa HYDROLYZOVANÝ KOLAGÉN

Injekčná terapia