



CHondroGrid

CHONDROGRID

Klinické dôkazy



ŠTÚDIA IN VITRO A KLINICKÁ ŠTÚDIA

Intra-articular injection of hydrolyzed collagen to treat symptoms of knee osteoarthritis. A functional in vitro investigation and a pilot retrospective clinical study

Paola De Luca¹, Alessandra Colombini¹, Giulia Carimati², Michelangelo Beggio³, Laura de Girolamo¹, Piero Volpi²

¹IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Via R. Galeazzi 4, 20161 Milano, Taliansko, ²Istituto Clinico Humanitas, Via Alessandro Manzoni, 56, 20089 Rozzano Milano, Taliansko, ³Policlinico San Marco, Via Francesco Zanotto, 40, 30173 Mestre, Italy

Kíby postihnuté artrózou vykazujú rad štrukturálnych, tkanivových, bunkových a biochemických zmien. Expresia určitých mediátorov zápalu v kíbe, ako sú interleukíny 1 α a 6 (IL-1 α a IL-6) alebo tumor nekrotizujúci faktor beta (TNF- β), spôsobuje aktiváciu enzýmov, ktoré degradujú chrupavku vrátane určitých metaloproteináz a disintegrínov. Tie pôsobia degradáciu extracelulárneho matrixu vrátane jej kolagénovej zložky. Táto skutočnosť viedla k predpokladu, že intraartikulárne podávanie kolagénu môže mať prospěšné účinky. Prvé in vitro štúdie potvrdili túto hypotézu a ukázali, že po aplikácii kolagénu uvoľňujú synoviálne bunky a bunky chrupavky menej mediátorov zápalu a zároveň zvyšujú produkciu kyseliny hyalurónovej, klúčovej zložky matrixu chrupavky a synoviálnej tekutiny¹.

Úvod

Štúdia na animálnych modeloch ukázala, že intraartikulárne injekcie jednoduchých tripeptidov získaných z kolagénu spôsobili významné zníženie degradácie kĺbovej chrupavky a pôsobia tak proti etiopatogenetickému procesu artrózy. Zároveň významne zvyšujú počet chondrocytov, syntetizujú kolagén typu II, čo je základná zložka matrixu chrupavky. Injekčný zdravotnícky prostriedok ChondroGrid obsahuje hydrolyzovaný kolagén. Prípravok je určený na liečbu bolesti a funkčných príznakov spojených s artrózou. Cieľom tejto informácie je zhrnúť výsledok predklinickej a klinickej štúdie2 zameranej na účinky lieku ChondroGrid na prejavy osteoar-

trózy. Štúdia mala 2 časti: časť in vitro a retrospektívnu klinickú štúdiu.

Studie in vitro

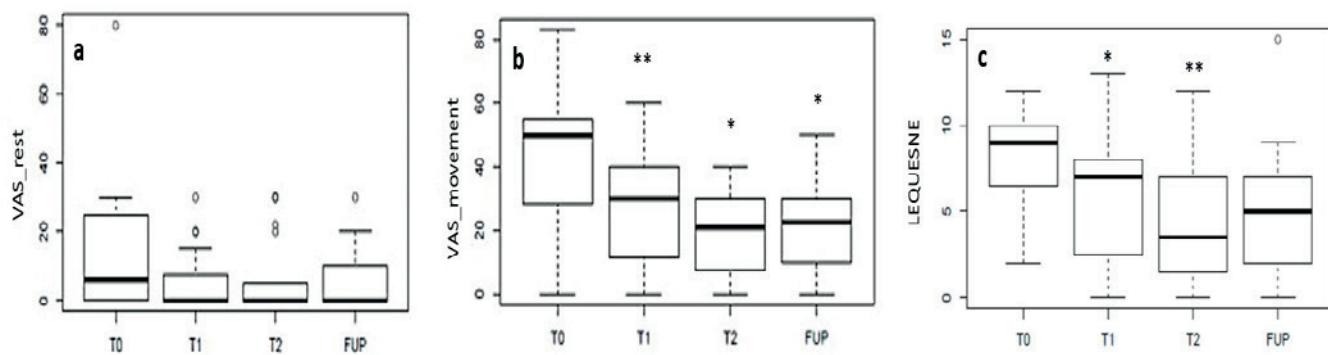
V štúdiu in vitro sa zistovalo pôsobenie prípravku na preparáty kĺbovej chrupavky pacientov postihnutých osteoartrózou. Bola sledovaná morfológia chondrocytov, produkcia extracelulárneho matrixu (ECM) a produkcia kolagénu v chondrocytoch, ďalej napr. vplyv na matrixové metaloproteinázy. Výsledky ukázali, že chondrocyty ošetrované produktom ChondroGrid (vporovnaní s kontrolnou skupinou) lepšie udržali ich fenotyp a morfológiu a produkovali viac ECM; z hľadiska kolagénu produkovali viac kolagénu II. typu (typického pre fyziologickú hyalínovú

chrupavku) a menej kolagénu I. typu typického pre reparačné procesy s tvorbou fibrinózneho tkaniva alebo jazy. ChondroGrid preto vedie v kĺbovej chrupavke k udržaniu fyziologického tkaniva a k obmedzeniu produkcie fibrózneho tkaniva.

Klinická štúdia

Metodika

V retrospektívnej klinickej štúdii bola hodnotená závažnosť príznakov u 20 pacientov postihnutých osteoartrózou kolena 1. – 4. stupňa podľa Kellgren-Lawrenceho, ktorým boli podané tri intraartikulárne injekcie ChondroGridu v dávke 2 ml (4 mg) do postihnutého kĺbu (vždy



Graf 1. Zniženie intenzity bolesti (vizuálna analógová škála, VAS) v pokoji (a) a počas pohybu oproti východiskovej hodnote (T 0) je zniženie signifikantné už po prvej injekcii (T 1) a ďalej sa hodnoty znižujú po druhej injekcii (T 2), a do následnej kontroly (follow-up, FUP) sa už významne nemenia.

s odstupom 2 týždňov). Hodnotené bolo skóre VAS, Lequesnov algofunkčný index a index WOMAC pred podaním prípravku a po 15, 45 a 225 dňoch po prvej injekcii.

Výsledky

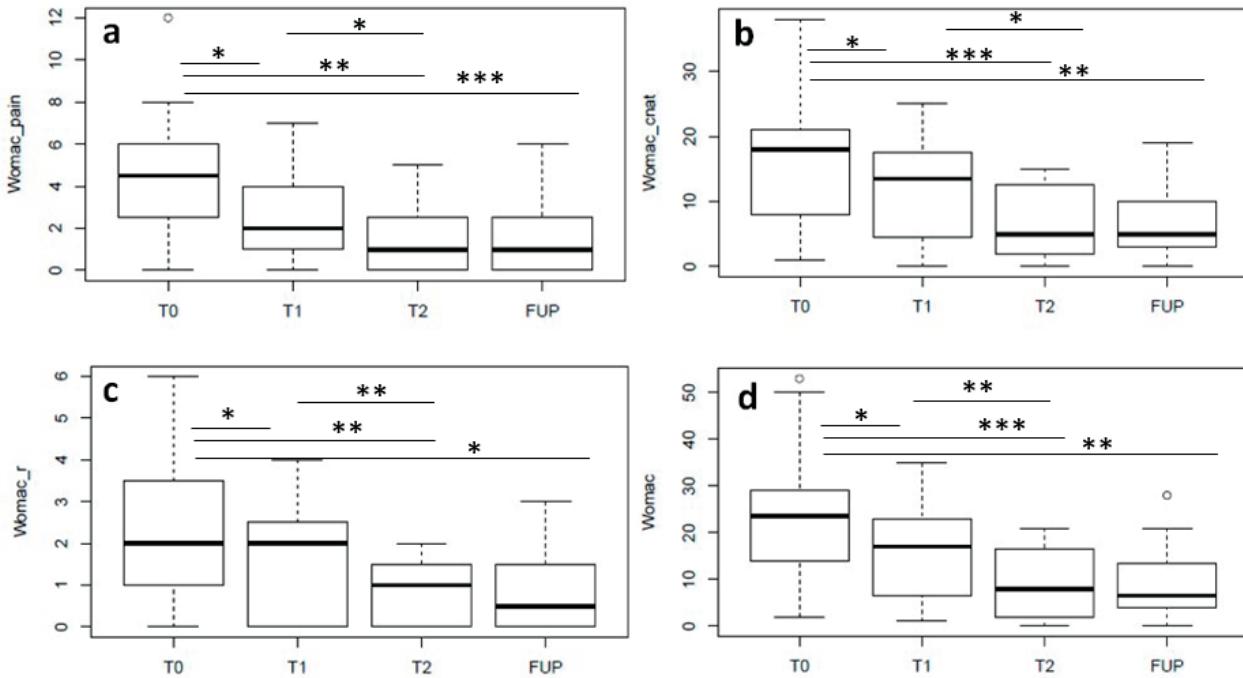
Výsledky ukázali, že pacienti prípravok dobre tolerovali a z hľadiska účinnosti sa už po prvej dávke znížila priemerná bolestivosť postihnutého klbu a zlepšila sa pohyblivosť a funkcia. Prípravok znížil Lequesnov algo-

funkčný index o 44 %, bolest (VAS) sa znížila o 55 %. Všetky ostatné skóre klesli o vyše 70 %. Hodnoty všetkých hodnotených sub-skóre WOMAC (bolest, stuhnutosť, funkcia klíbu) sa významne zlepšili po 1. injekcii, následovalo ďalšie signifikantné zlepšenie po 2. injekcii a hodnoty zostali stabilné i po 6 mesiacoch od 3. injekcie. Obe časti štúdie ukázali, že ChondroGrid stimuluje chondrocyty k produkcií hyalínovej chrupavky, zabraňuje tvorbe fibrózneho tkaniva a môže byť bezpečnou a

účinnou súčasťou liečby symptomatickej osteoartrózy kolena.

Literatúra

- Naraoka T, Ishibashi Y, Tsuda E, Yamamoto Y, Kusumi T, Toh S. Periodic knee injections of collagen tripeptide delay cartilage degeneration in rabbit experimental osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(1):R32.
- De Luca P, Colombini A, Carimati G, Beggio M, De Girolamo L, Volpi P. 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.



Obrázok 2: Zniženie hodnôt indexu WOMAC po liečbe prípravkom ChondroGrid: podskóre bolesti (a), stuhnutosti (b), fyzickej funkcie (c) a celkového indexu WOMAC. Zniženie je signifikantné už po prvej injekcii (T1 vs. T0): bolest, $p = 0.03$; stuhnutosť, $p = 0.04$; fyzická funkcia, $p = 0.04$; celkové skóre WOMAC, $p = 0.03$. Po druhej injekcii sa hodnoty nadľahle zlepšili (T2 vs. T1: bolest, $p = 0.03$; stuhnutosť, $p = 0.04$; fyzická funkcia, $p = 0.001$; celkové skóre WOMAC, $p < 0.001$). Všetky hodnoty zostávajú i nadľahle znižené až do poslednej kontroly (FUP), keď sa počas 6 nasledujúcich mesiacov významne nemenia.

	Východiskový stav (pred 1. injekciou)	T1 (15 dní po 1. injekcii)	T2 (30 dní po 1. injekcii)	Tretia kontrola (cca 6 mesiacov po 1. injekcii)	Tretia kontrola kontrola vs. východiskový stav (%)
Čas (dní)	N/A	$14.5.1 \pm 2$	22.9 ± 11.2	172.1 ± 22.7	N/A
VAS v pokoji	6 (22.5)	0 (6.25)	0 (5)	0 (10)	-100%
VAS pri pohybe	50 (23.25)	30 (27.75)	21 (21.25)	22.5 (20)	-55%
Lequesneov index	9 (3.25)	7 (5.25)	3.5 (5.25)	5 (5)	-44%
WOMAC (bolest)	4.5 (3.25)	2 (3)	1 (2.25)	1 (2.25)	-77.8%
WOMAC (stuhnutosť)	2 (2.25)	2 (2.25)	1 (2.25)	0.5 (1.25)	-75%
WOMAC (fyzické funkcie)	18 (13)	13.5 (12.5)	5 (10.25)	5 (7)	-72.2%
WOMAC (celkom)	23.5 (14.5)	17 (15.75)	8 (13.75)	6.5 (9.25)	-72.3%

Tabuľka 1: Hodnoty vybraných parametrov a ich percentuálne zniženie v porovnaní s východiskovou hodnotou v rôznych časových bodoch. Hodnoty všetkých parametrov sa významne znižili – niektoré z nich o vyše 50 %.

INFORMÁCIE O KLINICKEJ ŠTÚDII

Effectiveness of a novel hydrolyzed collagen formulation in treating patients with symptomatic knee osteoarthritis: a multicentric retrospective clinical study

Piero Volpi¹, Raul Zini², Franz Erschbaumer³, Michelangelo Beggio⁴, Alberto Busilacchi², Giulia Carimati¹

¹Humanitas Research Hospital, Rozzano (MI) – Taliensko, ²Villa Maria Cecilia Hospital, Cotignola (RA) – Taliensko, ³Ospedale di Bressanone, Bressanone (BZ) – Taliensko, ⁴Policlinico San Marco, Mestre (VE) – Taliensko

Artróza je degeneratívne a zápalové ochorenie kĺbov; najčastejšie sú postihnuté kíby rúk, bedier a kolien. Artróza kolenného kĺbu (gonartróza) postihuje približne 10 % mužov a 13 % žien vo veku nad 60 rokov. Prejavuje sa bolestou, opuchom a zhoršenou funkciou kolenného kĺbu. Doteraz neexistuje žiadna kauzálna liečba gonartrózy; symptomatická liečba, ktorá rieši len príznaky ochorenia, musí pokračovať po zvyšok života pacienta. V rámci symptomatickej farmakoterapie gonartrózy sa používajú napríklad perorálne a/alebo topické nesteroidové antiflogistiká (NSAID) alebo intraartikulárne injekcie kortikosteroidov. Topická liečba má obmedzenú účinnosť a vyžaduje opakovane aplikácie; liečba perorálnymi NSAID a intraartikulárnymi injekčne podávanými kortikosteroidmi má len krátkodobý účinok a je sprevádzaná množstvom vedľajších účinkov, najmä (ako je to v prípade artrózy) ak trvá mnoho rokov.

Záujem lekárov o modernú možnosť liečby artrózy je značná, najmä o také prostriedky, ktorých používanie môže znížiť užívanie a nežiaduce účinky farmakoterapie a prispieť k výraznému odstráneniu príznakov. Tieto možnosti zahŕňajú okrem viskosuplementácie najmä intraartikulárne injekcie hydrolyzovaného kolagénu použité v klinickej štúdii, o ktorej tu informujeme.¹

Metodika

Všetci pacienti zaradení do štúdie boli liečení prípravkom CHondroGrid (Bioteck), zdravotníckou pomôckou obsahujúcou hydrolyzát kolagénu s nízkou molekulovou hmotnosťou. CHondroGrid je indikovaný na liečbu bolestivých stavov a narušenej funkcie kĺbov (koleno, rameno, bedro, členok a západistné kíby) spôsobenej degeneratívnymi procesmi

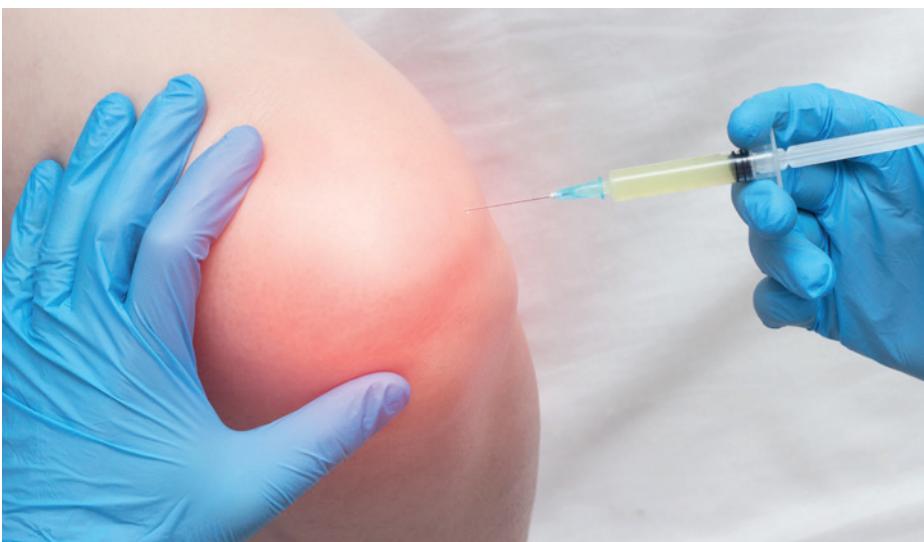
Parametr	Průměr ± směrodatná odchylka nebo ANO/NE (%/%)
Vek (roky)	57,1 ± 14,5
Hmotnosť (kg)	73,2 ± 11,9
Výška (cm)	172,2 ± 7,9
BMI (kg/m ²)	24,6 ± 2,9
Klasifikácia podľa Kellgren-Lawrencea	25 (35,7); 31 (44,3); 11 (15,7); 3 (4,3)
Muži/Ženy (%)	37/33 (52,8/47,2)
Diabetes ÁNO/NIE (%)	3/67 (4,5/95,5)
Kardiovaskulkárne poruchy ÁNO/NIE	11/59 (15,7/84,3)
Metabolické poruchy ÁNO/NIE (%)	7/63 (10/90)
Súbežná liečba ÁNO/NIE	14/56 (20/80)

Tabuľka 1. Súhrnné charakteristiky súboru pacientov na začiatku štúdie.

alebo v dôsledku úrazu či nadmerného zaťaženia. Terapeutický postup pozostáva z aplikácie troch vnútrokĺbových injekcií, pričom druhá injekcia sa podáva 15 dní po prvej injekcii a tretia injekcia 30 dní po druhej injekcii. Mechanizmus účinku je založený na schopnosti hydrolyzovaného

	Východiskový stav (pred 1. injekciou)	T1 (15 dní po 1. injekcii)	T2 (30 dní po 1. injekcii)	Tretia kontrola (cca 6 mesiacov po 1. injekcii)	Tretia kontrola kontrola vs. východiskový stav (%)
Čas (dni)	N/A	14,7 ± 2,4	27,0 ± 10,3	186,4 ± 35,5	N/A
VAS v pokoji	20 (53,8)	10 (40,0)	7,5 (30,0)	10 (30,0)	-50,0%
VAS pri pohybe	60 (25,0)	50 (30,0)	30 (31,3)	30 (40,0)	-50,0%
Lequesneov index	10 (3,0)	8 (3,0)	4 (5,8)	5 (5,8)	-50,0%
WOMAC (bolest)	5 (4,0)	3 (4,0)	2	1 (2,0)	-80,0%
WOMAC (stuhnutosť)	2 (2,0)	2 (1,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	-50,0%
WOMAC (fyzické funkcie)	16 (12,8)	11 (11,0)	5 (6,8)	6 (7)	-62,5%
WOMAC (celkom)	23,5 (17,0)	16 (17,0)	7 (11,0)	8,5 (11,8)	-63,8%

Tabuľka 2. Hodnoty zvolených parametrov a ich percentuálne zniženie v porovnaní s počiatočným stavom v rôznych časových bodoch. Hodnoty všetkých parametrov významne poklesli – niektoré z nich o vyše 50 %.



kolagénu difundovať do synoviálnej tekutiny, rovnomerne sa rozliať po vnútornom povrchu poškodeného klbu a prispieť k regenerácii matrixu chrupavky. CHondroGrid má schopnosť pôsobiť priamo na posilnenie oslabených a/alebo poškodených štruktúr, zlepšuje mobilitu a prispieva k zmierneniu bolesti klbov.

Výsledky

Táto informácia predstavuje zhrnutie retrospektívnej multicentrickej štúdie, ktorá zahŕňala 70 pacientov s gonartrózou, ktorej závažnosť sa pohybovala od stupňa 1 po stupeň 4 Kellgren-Lawrenceovej klasifikácie. Pacienti boli liečení

intraartikulárной injekčnou aplikáciou prípravku CHondroGrid.

Z hodnotenia boli vylúčené údaje pacientov, ktorí zároveň trpeli stavmi, ktoré by mohli zasahovať do hodnotenia symptómov a funkcie, ako je reumatóidná artritída alebo fibromyalgia, alebo ktorí mali infekciu v kolennom klbe, ako aj pacienti s $BMI \geq 30$. Podobne boli vylúčení pacienti, ktorí boli v priebehu troch mesiacov pred podávaním prípravku ChondroGrid liečení NSAIDs, perorálnymi kortikosteroidmi, alebo ktorým boli aplikované intraartikulárne kortikosteroidy, kyselina hyalurónová alebo iné lieky. Taktiež boli vylúčené údaje pacientov, ktorí

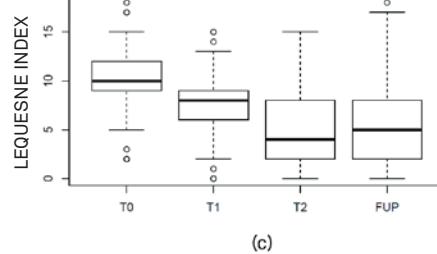
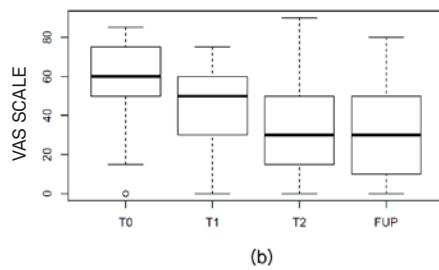
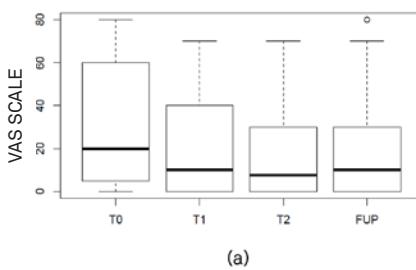
podstúpili operáciu postihnutého kolena počas šiestich mesiacov pred štúdiom.

Hodnotené parametre štúdie zahŕňali nálezy na predozadnej záťažovej röntgenovej snímke klbu pri východiskovom stave, ako aj Lequesnov index, index WOMAC, subjektívne skóre bolesti VAS (vizuálna analógová stupnica) v pokoji a počas pohybu. Všetky tieto parametre boli hodnote- né na začiatku, po každej injekcii a 6 mesiacov po tretej injekcii (následné opatrenia). Aby bolo možné posúdiť bezpečnostný profil tohto prípravku, bolo potrebné, aby zdravotná dokumentácia obsahovala aj správy o akýchkoľvek nežiaducích účinkoch spojených s jeho používaním.

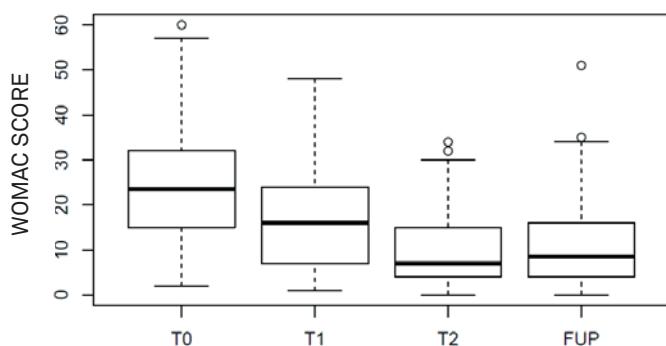
Rozdelenie pacientov zaradených do štúdie podľa základných charakteristik je uvedené v tabuľke 1, zatiaľ čo trend funkčných skóre v priebehu času je zhrnutý v tabuľke 2 a na grafoch 1 a 2. Po ošetroení pomocou prípravku CHondroGrid sa hodnoty všetkých sledovaných parametrov výrazne znížili už po prvej injekcii; ďalšie zníženie bolo tiež pozorované po druhej injekcii a táto úroveň sa následne v priebehu času nemenila a vykazovala dlhodobý účinok liečby prípravkom CHondroGrid na príznaky artrózy. Štúdia neprekázala žiadne vedľajšie účinky spojené s používaním výrobku CHondroGrid.

Literatúra

1. Volpi P, Zini R, Erschbaumer F, Beglio m, Busilacchi A, Carimati G. Effectiveness of a novel hydrolyzed collagen formulation in treating patients with symptomatic knee osteoarthritis: a multicentric retrospective clinical study. *Int Orthop* 2021;45(2):375-380.



Graf 1: Zniženie intenzity bolesti (vizuálna analógová škála, VAS) v pokoji (a) a počas pohybu (b) a zniženie hodnôt Lequesnovho indexu (c) po liečbe pomocou CHondroGridu. V porovnaní s východiskovou hodnotou (T 0) je zniženie významné po prvej injekcii (T 1) a hodnoty sa nadále znižujú po druhej injekcii (T 2) a až do následnej kontroly (follow-up, FUP) sa významne nemenia.



Graf 2. Zniženie celkových hodnôt indexu WOMAC po liečbe prípravkom CHondroGrid. Pokles je výrazný už po prvej injekcii (T 1), pokles je výrazný aj po druhej injekcii (T 2) a až do následnej kontroly (FUP) sa už významne nemení. Skóre, ktoré súvisí s bolestou, stuhnutosťou a funkčnosťou, vykazuje podobný trend (nezobrazené).

ChondroGrid

3 kDa HYDROLYZOVANÝ KOLAGÉN

Vydał: Edukafarm

Odborná redakcia: Edukafarm

Copyright: © Edukafarm 2021

1. vydanie

Tento materiál slúži ako edukačný materiál vzdelávacích seminárov organizovaných v spolupráci so Slovenskou lekárskou komorou a Slovenskou lekárnickou komorou; je poskytovaný iba na vyžiadanie odborníka v oblasti zdravotníctva.