

CHONDROGRID

Klinické důkazy

NOVÁ
FORMA KOLAGENU

KORTIKOIDY

K. HYALURONOVÁ

ANALGETIKA

HYDROLYZOVANÝ KOLAGEN



STUDIE IN VITRO A KLINICKÁ STUDIE

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, Italy, ²Istituto Clinico Humanitas, Via Alessandro Manzoni, 56, 20089 Rozzano Milano, Italy

³Policlinico San Marco, Via Francesco Zanotto, 40, 30173 Mestre, Italy

Klouby postižené artrózou vykazují řadu strukturálních, tkáňových, buněčných a biochemických změn. Expresí určitých mediátorů zánětu v kloubu, jako jsou interleukiny 1 α a 6 (IL-1 α a IL-6) nebo tumor nekrotizující faktor beta (TNF- β), způsobují aktivaci enzymů, které degradují chrupavku, včetně určitých metaloproteináz a disintegrinů. Ty působí degradaci extracelulární matrix, včetně její kolagenové složky. Tato skutečnost vedla k předpokladu, že intraartikulární podávání kolagenu může mít prospěšné účinky. První in vitro studie potvrdily tuto hypotézu a ukázaly, že po aplikaci kolagenu synoviální buňky a buňky chrupavky uvolňují méně mediátorů zánětu a zároveň zvyšují produkci kyseliny hyaluronové, klíčové složky matrixu chrupavky a synoviální tekutiny¹.

Úvod

Studie na animálních modelech ukázaly, že intraartikulární injekce jednoduchých tripeptidů získaných z kolagenu způsobily významné snížení degradace kloubní chrupavky, a působí tak proti etiopatogenetickému procesu artrózy. Zároveň významně zvyšují počet chondrocytů, syntetizujících kolagen typu II, což je základní složka matrix chrupavky. Injekční zdravotnický prostředek CHondroGrid obsahuje hydrolyzovaný kolagen. Přípravek je určený k léčbě bolesti a funkčních příznaků spojených s artrózou. Cílem této informace je shrnout výsledek preklinické a klinické studie² zaměřené na účinky přípravku CHondroGrid na projevy osteoartrózy. Studie měla 2 části:

část in vitro a retrospektivní klinickou studii.

Studie in vitro

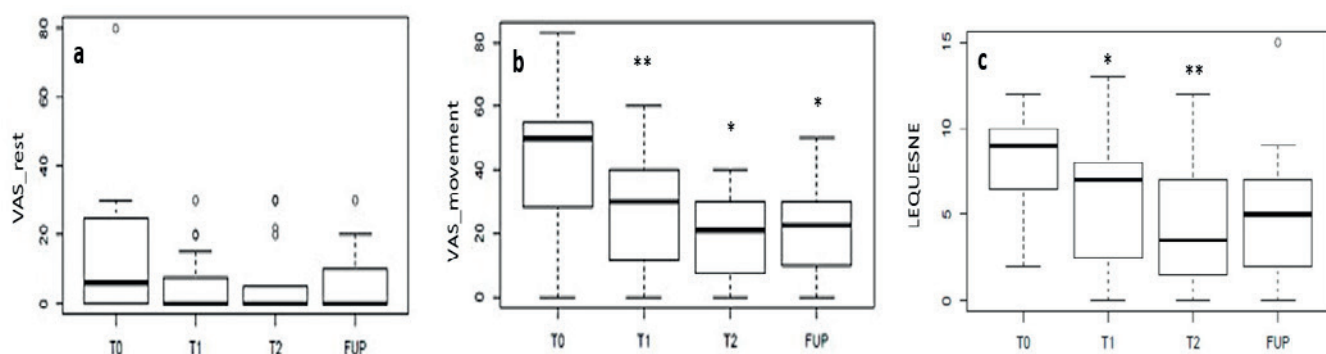
Ve studii in vitro bylo zjišťováno působení přípravku na preparáty kloubní chrupavky pacientů postižených osteoartrózou. Byla sledována morfologie chondrocytů, produkce extracelulární matrix (ECM) a produkce kolagenu v chondrocytech, dále např. vliv na matrixové metaloproteinázy. Výsledky ukázaly, že chondrocyty, na které působil přípravek CHondroGrid (oproti kontrole) lépe udržovaly svůj fenotyp a morfologii a produkovaly více ECM; pokud jde o kolagen, produkovaly více kolagenu II. typu (typického pro fyziologickou hyalinní chrupavku) a méně kolagenu I. typu,

typického pro reparativní procesy s tvorbou fibrózní tkáně, resp. jizvení. CHondroGrid tedy vede v kloubní chrupavce k udržení fyziologické tkáně a omezení produkce fibrózní tkáně.

Klinická studie

Metodika

V retrospektivní klinické studii byla hodnocena závažnost příznaků u 20 pacientů postižených osteoartrózou kolene 1.-4. stupně dle Kellgren-Lawrence, kterým byly podány tři intraartikulární injekce přípravku CHondroGrid v dávce 2 ml (4 mg) do postiženého kloubu (vždy s odstupem 2 týdnů). Hodnoceno bylo skóre VAS, Lequesnův algofunkční index a in-



Graf 1. Snížení intenzity bolesti (vizuální analogová škála, VAS) v klidu (a) a během pohybu (b) a snížení hodnot Lequesnova indexu (c) po léčbě přípravkem CHondroGrid. Oproti výchozí hodnotě (T0) je snížení signifikantní již po první injekci (T1) a dále se hodnoty snižují po druhé injekci (T2), a až do následné kontroly (follow-up, FUP) se již významně nemění.

dex WOMAC před podáním přípravku a 15, 45 a 225 dnů po první injekci.

Výsledky

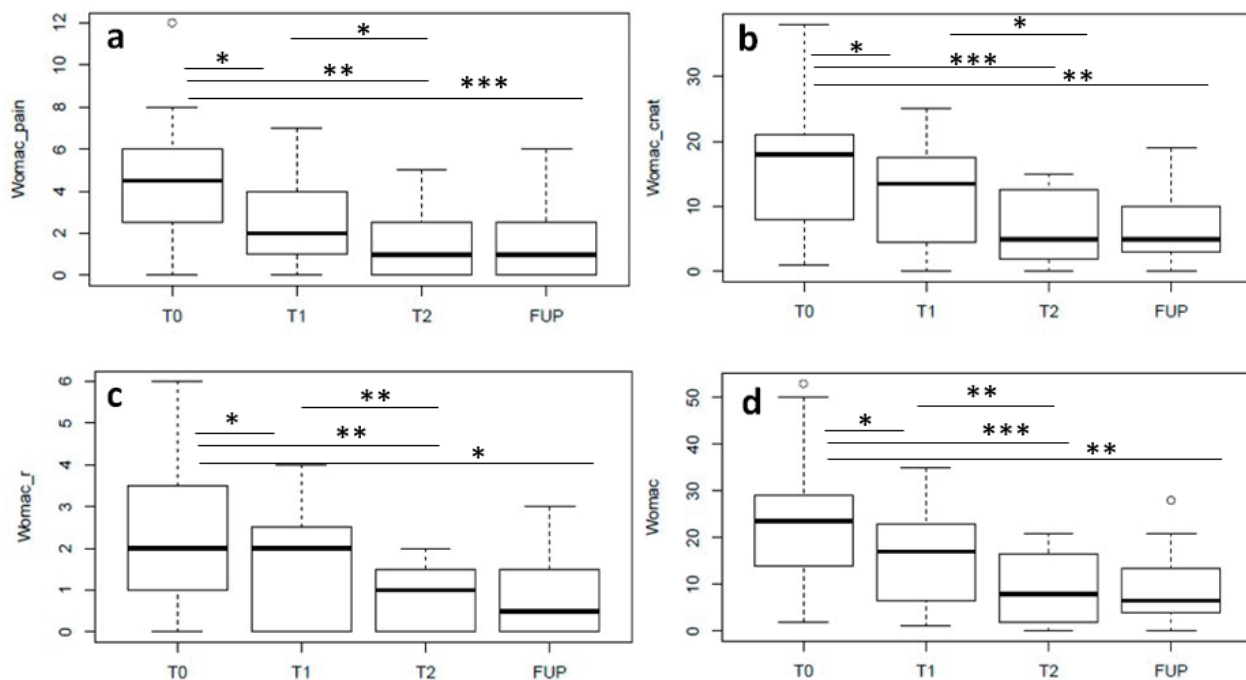
Výsledky ukázaly, že přípravek byl pacienty dobře snášen a pokud jde o účinnost, již po jediné dávce se snížila průměrná bolestivost postiženého kloubu a zlepšila se pohyblivost a funkce. Přípravek snížil Lequesnův algofunkční index o 44 %, bolestivost (VAS) klesla o 55

%. Všechna ostatní skóre klesla o více než 70 %. Hodnoty všech hodnocených subskóre WOMAC (bolest, ztuhlost, funkce kloubu) se významně zlepšily po 1. injekci, následovalo další signifikantní zlepšení po 2. injekci a hodnoty zůstávaly stabilní i po 6 měsících od 3. injekce. Obě části studie ukázaly, že CHondroGrid stimuluje chondrocyty k produkci hyalinní chrupavky, zabraňuje tvorbě fibrózní tkáně a může být bezpečnou a účinnou součástí

léčby symptomatické osteoartrózy kolene.

Literatura

1. 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.
2. 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.



Graf 2. Snížení hodnot indexu WOMAC po léčbě přípravkem CHondroGrid: subskóre bolesti (a), ztuhlosti (b), fyzické funkce (c) a celkového indexu WOMAC. Snížení je signifikantní již po první injekci (T1 vs. T0): bolest, $p = 0.03$; ztuhlost, $p = 0.04$; fyzická funkce, $p = 0.04$; celkové skóre WOMAC, $p = 0.03$. Po druhé injekci se hodnoty dále významně snižují (T2 vs. T1): bolest, $p = 0.03$; ztuhlost, $p = 0.04$; fyzická funkce, $p = 0.001$; celkové skóre WOMAC, $p < 0.001$. Všechny hodnoty zůstávají dále již snížené, až do poslední kontroly (FUP) se během 6 dalších měsíců významněji nemění.

	Výchozí stav (před 1. injekcí)	T1 (15 dní po 1. injekci)	T2 (30 dní po 1. injekci)	Následná kontrola (cca 6 měsíců po 1. injekci)	Následná kontrola vs. výchozí stav (%)
Čas (dny)	N/A	14.5.1 ± 2	22.9 ± 11.2	172.1 ± 22.7	N/A
VAS v klidu	6 (22.5)	0 (6.25)	0 (5)	0 (10)	–100%
VAS při pohybu	50 (23.25)	30 (27.75)	21 (21.25)	22.5 (20)	–55%
Lequesnův 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 (ztuhlost)	2 (2.25)	2 (2.25)	1 (2.25)	0.5 (1.25)	–75%
WOMAC (fyzická funkce)	18 (13)	13.5 (12.5)	5 (10.25)	5 (7)	–72.2%
WOMAC (celkem)	23.5 (14.5)	17 (15.75)	8 (13.75)	6.5 (9.25)	–72.3%

Tabulka 1. Hodnoty zvolených parametrů a jejich procentuální snížení ve srovnání s výchozím stavem v různých časových bodech. Hodnoty všech parametrů významně poklesly – některé z nich i o více než 50 %.

INFORMACE O KLINICKÉ STUDII

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) - Itálie, ²Villa Maria Cecilia Hospital, Cotignola (RA) - Itálie, ³Ospedale di Bressanone, Bressanone (BZ) - Itálie, ⁴Policlinico San Marco, Mestre (VE) - Itálie

Artróza je degenerativní a zánětlivé kloubní onemocnění; nejčastěji jsou postižené klouby rukou, kyčle a kolene. Artróza kolenního kloubu (gonartróza) postihuje přibližně 10 % mužů a 13 % žen starších šedesáti let. Projevuje se bolestí, otokem a zhoršenou funkcí kolenního kloubu. Doposud není k dispozici kauzální léčba gonartrózy; symptomatická léčba, která řeší pouze příznaky stavu, musí pokračovat po zbytek pacientova života. V rámci symptomatické farmakoterapie gonartrózy se používají například perorální a/nebo topická nesteroidní antiflogistika (NSAIDs) nebo intraartikulární injekce kortikosteroidů. Topická léčba má omezenou účinnost a vyžaduje opakované aplikace; léčba perorálně podávanými NSAIDs a intraartikulárně aplikovanými kortikosteroidy má jen krátkodobý efekt a je doprovázena řadou vedlejších účinků, zejména (jak je tomu právě v případě artrózy) pokud trvá řadu let.

Zájem lékařů o moderní možnosti léčby artrózy je značný, zejména o takové prostředky, jejichž použití může snížit užívání a nežádoucí účinky nasazené farmakoterapie a přispět k významné eliminaci příznaků. K těmto možnostem patří kromě viskosuplementace také především intraartikulární injekce hydrolyzovaného kolagenu, použité v klinické studii, o níž zde informujeme.¹

Metodika

Všichni pacienti zahrnutí do studie byli léčeni přípravkem CHondroGrid (Bioteck), zdravotnickým prostředkem obsahujícím hydrolyzát kolagenu o nízké molekulární hmotnosti.

CHondroGrid je indikován k léčbě stavů bolesti a narušené funkčnosti kloubů (kolenních, ramenních, kyčelních, hlezenních a kloubů zápěstí), způsobených degenerativními procesy nebo v

Parametr	Průměr ± směrodatná odchylka nebo ANO/NE (%/%)
Věk (roky)	57,1 ± 14,5
Hmotnost (kg)	73,2 ± 11,9
Výška (cm)	172,2 ± 7,9
BMI (kg/m ²)	24,6 ± 2,9
Klasifikace podle Kellgren-Lawrence 1,2,3,4 (%)	25 (35,7); 31 (44,3); 11 (15,7); 3 (4,3)
Muži/Ženy (%)	37/33 (52,8/47,2)
Diabetes ANO/NE (%)	3/67 (4,5/95,5)
Kardiovaskulární poruchy ANO/NE (%)	11/59 (15,7/84,3)
Metabolické poruchy ANO/NE (%)	7/63 (10/90)
Souběžná léčba ANO/NE (%)	14/56 (20/80)

Tabulka 1. Souhrnné charakteristiky souboru pacientů na počátku studie.

důsledku traumatu či nadměrného zatížení. Léčebný postup spočívá v aplikaci tří intraartikulárních injekcí, přičemž druhá injekce se aplikuje 15

dní po první, a třetí injekce následuje 30 dní po druhé aplikaci. Mechanismus působení přípravku je založen na schopnosti hydrolyzovaného

	Výchozí stav (před 1. injekcí)	T1 (15 dní po 1. injekci)	T2 (30 dní po 1. injekci)	Následná kontrola (cca 6 měsíců po 1. injekci)	Následná kontrola vs. výchozí stav (%)
Čas (dny)	N/A	14,7 ± 2,4	27,0 ± 10,3	186,4 ± 35,5	N/A
VAS v klidu	20 (53,8)	10 (40,0)	7,5 (30,0)	10 (30,0)	-50,0%
VAS při pohybu	60 (25,0)	50 (30,0)	30 (31,3)	30 (40,0)	-50,0%
Lequesnův index	10 (3,0)	8 (3,0)	4 (5,8)	5 (5,8)	-50,0%
WOMAC (bolest)	5 (4,0)	3 (4,0) 1	-2	1 (2,0)	-80,0%
WOMAC (ztuhlost)	2 (2,0)	2 (1,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	-50,0%
WOMAC (fyzické funkce)	16 (12,8)	11 (11,0)	5 (6,8)	6 (7)	-62,5%
WOMAC (celkem)	23,5 (17,0)	16 (17,0)	7 (11,0)	8,5 (11,8)	-63,8%

Tabulka 2. Hodnoty zvolených parametrů a jejich procentuální snížení ve srovnání s výchozím stavem v různých časových bodech. Hodnoty všech parametrů významně poklesly – některé z nich i o více než 50 %.



kolagenu difundovat do synoviální tekutiny, rovnoměrně se rozprostřít na vnitřní povrchu poškozeného kloubu a přispět k regeneraci matrix chrupavky. CHondroGrid má schopnost působit přímo na posílení oslabených a/nebo poškozených struktur, zlepšuje mobilitu a přispívá ke zmírnění bolestivosti kloubu.

Výsledky

Tato informace představuje souhrn retrospektivní multicentrické studie, do které bylo zahrneno 70 pacientů s gonartrózou, jejíž závažnost se pohybovala od 1. do 4. stupně Kellgren-Lawrencovy klasifikace. Pacienti byli léčeni intraartiku-

lární injekční aplikací přípravku CHondroGrid.

Z hodnocení byla vyloučena data pacientů, kteří zároveň trpěli stavy, které by mohly zasahovat do hodnocení příznaků a funkčnosti, např. revmatoidní artritidou či fibromyálií, nebo kteří měli v kolenním kloubu infekci, jakož i pacientů s BMI ≥ 30 . Obdobně byli vyloučeni pacienti, kteří během tří měsíců před začátkem podávání přípravku CHondroGrid byli léčeni NSAIDs, perorálními kortikosteroidy, nebo kterým byly aplikovány intraartikulárně kortikosteroidy, kyselina hyaluronová nebo jiná léčiva. Byla také vyloučena data pacientů, kteří podstoupili operaci postiženého kolena bě-

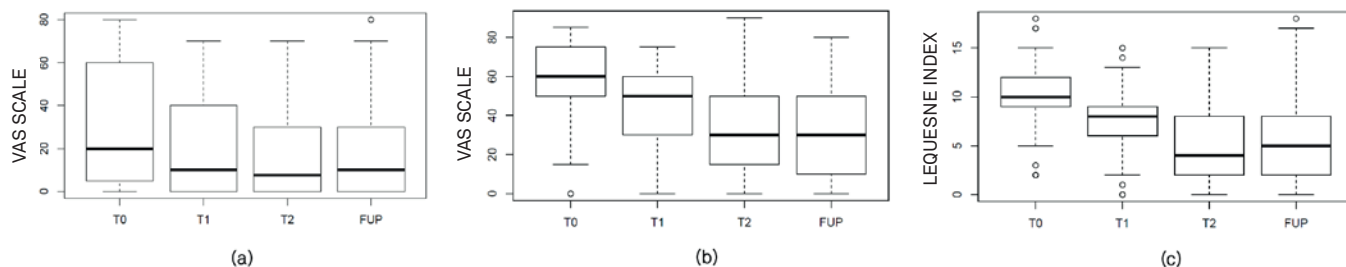
hem šesti měsíců před studií.

K hodnoceným parametrům studie patřil náález na předozadním zátěžovém rentgenovém snímku kloubu ve výchozím stavu, dále Lequesnův index, index WOMAC, subjektivní skóre bolesti VAS (vizuální analogová škála bolesti) jak v klidu, tak i při pohybu. Všechny tyto parametry byly hodnoceny ve výchozím stavu, po každé injekci a 6 měsíců po třetí injekci (follow-up). Aby bylo možné posoudit bezpečnostní profil tohoto přípravku, bylo třeba, aby lékařské záznamy také obsahovaly hlášení jakýchkoliv nežádoucích účinků spojených s jeho používáním.

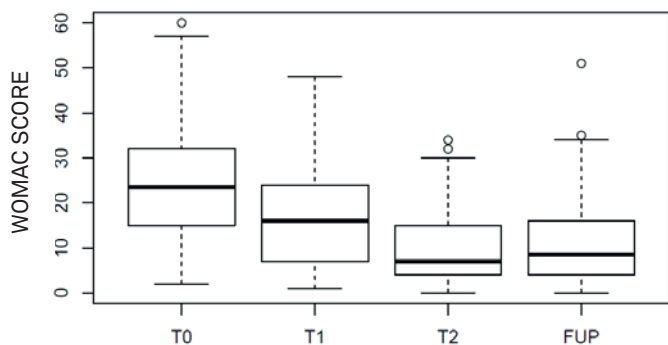
Distribuce pacientů zařazených do studie podle hodnot charakteristik ve výchozím stavu je uvedena v Tabulce 1, zatímco trend funkčních skóre v čase je shrnut v Tabulce 2 a na Grafech 1 a 2. Po léčbě přípravkem CHondroGrid se hodnoty všech sledovaných parametrů výrazně snížily již po první injekci; k dalšímu snížení došlo i po druhé injekci a tato úroveň následně zůstala v průběhu času nezměněna a ukazovala dlouhodobý účinek léčby přípravkem CHondroGrid na symptomy artrózy. Ve studii se neprojevovaly žádné vedlejší účinky spojené s používáním přípravku CHondroGrid.

Literatura

1. Volpi P, Zini R, Erschbaumer F, Beggio 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. Snížení intenzity bolesti (vizuální analogová škála, VAS) v klidu (a) a během pohybu (b) a snížení hodnot Lequesnova indexu (c) po léčbě přípravkem CHondroGrid. Oproti výchozí hodnotě (T0) je snížení signifikantní již po první injekci (T1) a dále se hodnoty snižují po druhé injekci (T2), a až do následné kontroly (follow-up, FUP) se již významně nemění.



Graf 2. Snížení hodnot celkového indexu WOMAC po léčbě přípravkem CHondroGrid. Snížení je signifikantní již po první injekci (T1), pokles se zvýraznil i po druhé injekci (T2), a až do následné kontroly (FUP) se již významně nemění. Skóre, které se vztahuje na bolest, ztuhlost a funkčnost, ukazuje obdobný trend (nezobrazeno).

CHondroGrid



Vydal: Edukafarm

Odborná redakce: Edukafarm

Copyright: © Edukafarm 2021

1. vydání

Tento materiál slouží jako edukační materiál vzdělávacích seminářů organizovaných ve spolupráci s Českou lékařskou komorou a Českou lékárnickou komorou; je poskytován pouze na vyžádání odborníka v oblasti zdravotnictví.