

# CHONDROGRID

profil zdravotnického prostředku



**KORTIKOIDY**

**K. HYALURONOVÁ**

**HYDROLYZOVANÝ KOLAGEN**

**ANALGETIKA**

[www.chondrogrid.cz](http://www.chondrogrid.cz)

**Vydal:** Edukafarm

**Odborná redakce:** Edukafarm

**Copyright:** © Edukafarm 2020

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.

# CHondroGrid

## – profil zdravotnického prostředku

**CHondroGrid je lokálně působící zdravotnický prostředek s obsahem lyofilizovaného hydrolyzátu bovinního (hovězího) kolagenu – směsi peptidů o nízké molekulární hmotnosti. Je určen k léčbě kloubních onemocnění, především osteoartrózy. Přípravek obsahuje 4 mg lyofilizovaných peptidů o molekulové hmotnosti nižší než 3 kilodaltony (kDa). Aplikuje se po smíchání se sterilní vodou intraartikulárně.**



zdravotnický prostředek

### Charakteristika

Vlákná kolagenu jsou hlavní složkou kloubní chrupavky a dalších intraartikulárních struktur kloubu, např. synoviální membrány. Intraartikulárně aplikovaný hydrolyzát kolagenu se dostává do kontaktu s chrupavkou a dalšími intraartikulárními strukturami a přispívá k posílení a regeneraci extracelulární matrix, resp. syntéze nového kolagenu. Tento prospěšný proces přispívá k odstranění symptomů osteoartrózy jako je bolest a porucha funkce kloubu.

Přípravek CHondroGrid se vyrábí z purifikovaného bovinního kolagenu farmaceutické kvality (pharma grade). Proces extrakce z tohoto kolagenu je certifikovaný jako bezpečný Evropským úřadem pro kvalitu léčiv (European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare, EDQM). Při výrobě jsou dodržována všechna potřebná bezpečnostní pravidla. Produkt je sterilizovaný beta zářením v dávce 25 kilogray (kGy). Identické složení produktu před i po sterilizaci je ověřováno kapalinovou chromatografií (HPLC). Všechny postupy při výrobě přípravku jsou validovány ve všech členských státech Evropské unie.

Hydrolyzovaný kolagen obsažený v přípravku je naprosto netoxický vůči buňkám pojiva. Studie in vitro ukázaly, že naopak kolagen zlepšuje parametry vitality buněk.<sup>1-4</sup> Bylo ověřeno, že nepůsobí imunogenně.<sup>5</sup> Preklinické a klinické studie publikované v recenzovaných mezinárodních odborných časopisech<sup>2,3,6-8</sup> ukázaly, že účinnost injekčního kolagenu u kloubních degenerativních procesů je ověřena, a to včetně randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií, do kterých byli zařazeni pacienti s osteoartrózou kolene.<sup>9,10</sup> Studie publikovaná v roce 2019<sup>11</sup> ukázala,

že aplikace přípravku CHondroGrid u pacientů s osteoartrózou kolene významně zlepšovala všechny hodnocené parametry: snižovala bolestivost, hodnocenou vizuální analogovou škálou bolesti (VAS), a zlepšovala hodnoty algofunkčních indexů (Lequesnova indexu a indexu WOMAC, včetně všech jeho komponent); docházelo tedy i ke zlepšení funkce postiženého kloubu. Za hlavní mechanismus působení přípravku se považuje jeho vliv na chondrocyty, které CHondroGrid stimuluje k vyšší produkci kolagenu II. typu (jak ukázala laboratorní část uvedené studie).<sup>11</sup>

**CHondroGrid® účinkuje přímo na postižených místech prostřednictvím působení aminokyselin specifických pro kolagen, které podpoří strukturální a funkční obnovu intraartikulárních struktur. Výsledkem tohoto působení je snížení bolestivosti a zlepšení pohyblivosti postiženého kloubu. CHondroGrid® proto svým působením pomáhá pacientům snížit spotřebu analgetik a nesteroidních antirevmatik.**



## Indikace

Léčba bolestivých stavů a poruch funkce velkých kloubů (např. kolene, kyčle, kotníku, ramene, zápěstí) a souvisejících muskulotendinózních a ligamentózních struktur, nejčastěji v souvislosti s těmito stavy: osteoartróza, akutní a chronická artrosynovitida na podkladě osteoartrózy nebo revmatoidní artritidy, dále se stavy po traumatech či přetížení uvedených kloubů. Další indikací jsou degenerativní meniskopatie (před nebo po meniskektomii), rekonstrukce ligament a čištění nebo rekonstrukce kloubní chrupavky.

## Kontraindikace, nežádoucí účinky

Aplikace přípravku je kontraindikována u pacientů s přecitlivělostí na kolagen, dále u pacientů s periartikulární infekcí, hemartrózou, erytémem a/nebo psoriatickými eflorescencemi v předpokládané oblasti aplikace. Aplikace může někdy způsobit přechodnou povrchovou kožní reakci na vpich jehlou.

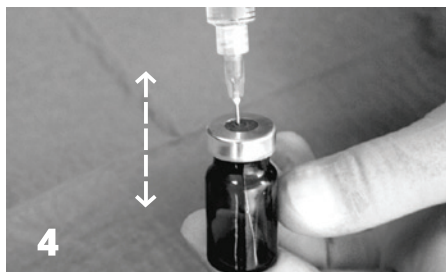
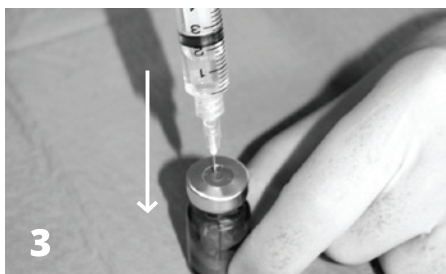
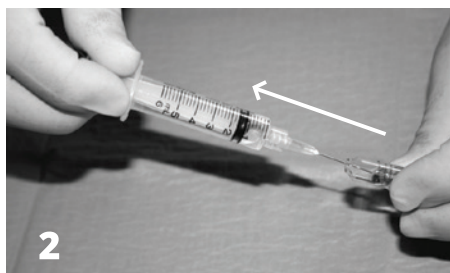
## Dávkování a způsob aplikace

Intraraticulární aplikace: aplikují se 3 injekce, z toho první dvě s odstupem 15 dní, třetí s odstupem 30 dní po druhé aplikaci.

Materiály potřebné k aplikaci (nezahrnuté do balení): 1 ampule se sterilní vodou pro injekce (2 ml či větší), sterilní stříkačka, 2 sterilní jehly.

## Postup při aplikaci:

1. Otevřete ampuli se sterilní vodou pro injekce.
2. Natáhněte 2ml sterilní vody pro injekce do 5ml injekční stříkačky.
3. Vyjměte lahvičku s přípravkem z balení, vstříkněte sterilní vodu skrze gumové víčko.
4. Zamíchejte obsah lahvičky až do úplného rozpuštění.
5. Poté lahvičku nakloňte tak, abyste celý obsah natáhli do injekční stříkačky.



**Upozornění:** před intraartikulární aplikací přípravku odsajte z kloubu kloubní tekutinu či výpotek.

### Distributor:

inPHARM spol. s r.o., organizační složka, V Lipkách 647, 154 00 Praha 5 – Slivenec, Česká republika.

## Literatura

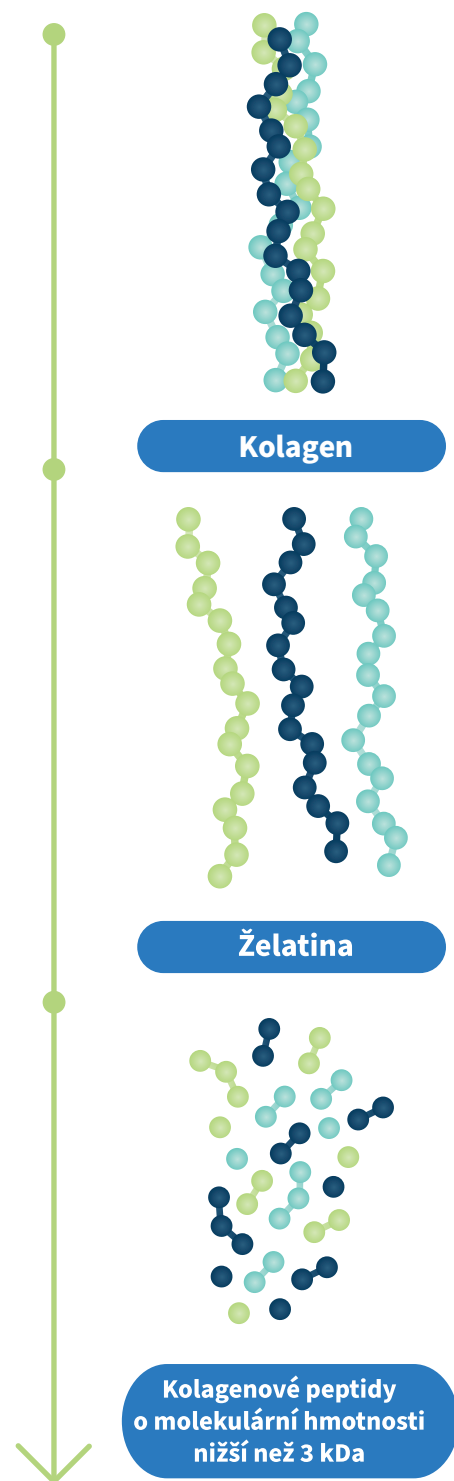
1. Oesser S, Seifert J. Stimulation of type II collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen. *Cell Tissue Res* 2003;311:393-399.
2. Furuzawa-Carballeda J, Munoz-Chablé OA, Barrios-Payán J, et al. Effect of polymerized-type I collagen in knee osteoarthritis. I. In vitro study. *Eur J Clin Invest* 2009;39:591-597.
3. Nakatani S, Mano H, Sampei C, et al. Chondroprotective effect of the bioactive peptide prolyl-hydroxyproline in mouse articular cartilage in vitro and in vivo. *Osteoarthr Cartil* 2009;17:1620-1627.
4. Ohara H, Iida H, Ito K, et al. Effects of Pro-Hyp, a collagen hydrolysate-derived peptide, on hyaluronic acid synthesis using in vitro cultured synovium cells and oral ingestion of collagen hydrolysates in a guinea pig model of osteoarthritis. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010;74:2096-2099.
5. Cooperman L, Michaeli D. The immunogenicity of injectable collagen. I. A 1-year prospective study. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:638-646.
6. DeLustro F, Smith ST, Sundsmo J, et al. Reaction to injectable collagen: results in animal models and clinical use. *Plast Reconstr Surg* 1987;79:581-594.
7. Furuzawa-Carballeda J, Munoz-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.
8. Ohara H, Iida H, Ito K, Takeuchi Y, Nomura Y. Effect of Pro-Hyp, a collagen-hydrolysate-derived peptide on hyaluronic acid synthesis, using in vitro cultured synovium cells and oral ingestion of collagen hydrolysated in a guinea pig model of osteoarthritis. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010;74:2096-2099.
9. 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. *Scientific World Journal* 2012;2012:342854.
10. Kumar S, Sugihara F, Suzuki K, et al. A double-blind, placebo-

bo-controlled, randomised, clinical study on the effectiveness of collagen peptide on osteoarthritis. *J Sci Food Agric* 2015;95:702-7.

11. 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

Statut přípravku: zdravotnický prostředek. Přípravek není hrazen z prostředků všeobecného zdravotního pojištění.

Profil vypracovala odborná redakce Edukafarm.



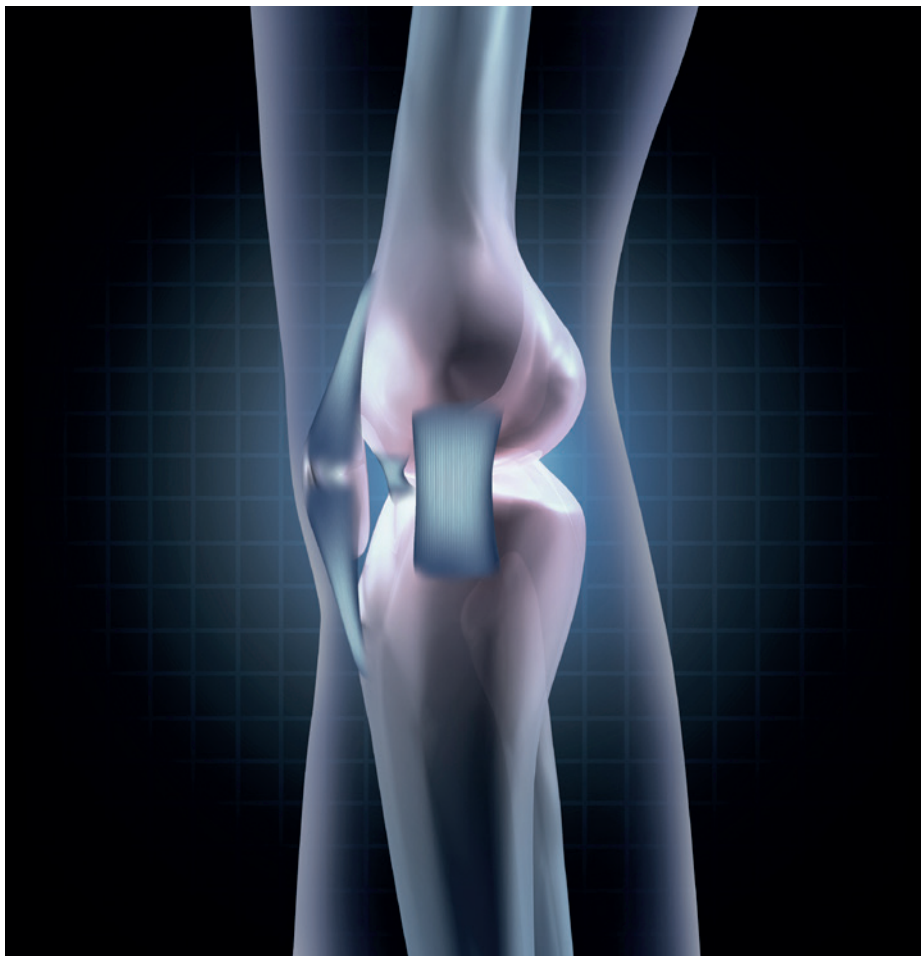


# Studie: Intraartikulární aplikace hydrolyzovaného kolagenu v léčbě gonartrózy

**Osteoartróza je nejčastějším onemocněním pohybového systému. Možnosti léčby jsou omezené, a nejpoužívanější léčiva jako perorální nesteroidní antirevmatika nebo intraartikulárně aplikované kortikosteroidy jsou spojena s výraznými nežádoucími účinky. Tato situace vede k hledání nových léčebných modalit. Jednou z nových možností je injekční aplikace kolagenu. V časopise Journal of Clinical Medicine byla v roce 2019 publikována studie, která se zabývala účinností intraartikulárně podávaného hydrolyzovaného kolagenu v léčbě osteoartrózy kolene.<sup>1</sup> Přinášíme referát o této studii.**

## Úvod

Základním patofyziologickým procesem při osteoartróze (OA) je degradace extracelulární matrix (ECM) kloubní chrupavky působením aktivovaných enzymů, jako jsou matrixové metaloproteinázy (např. MMP1) a metalloendopeptidázy (např. ADAMTS, A Disintegrin and A Metalloproteinase with Thrombospondin motifs). Tyto enzymy jsou aktivovány prozánětlivými cytokiny. Při tomto procesu dochází v ECM k degradaci kolagenu. Tato zjištění vedla k výzkumu zaměřeného na otázku, zda kontakt postižené kloubní chrupavky s exogenním kolagenem (v různém stupni polymerizace či hydrolýzy) působí proti těmto prozánětlivým a degenerativním procesům. Studie in vitro tento předpoklad potvrdily,<sup>2</sup> ukázalo se, že přímý kontakt kolagenu s kloubní chrupavkou podporuje proliferaci chondrocytů a zvyšuje syntézu kolagenu II. typu v chondrocytech.<sup>3</sup> Prospěšnost injekčního podávání kolagenu přímo do postižené oblasti (především intraartikulárně) byla potvrzena v klinických studiích,<sup>4-6</sup> které ukázaly výrazné klinické zlepšení u pacientů s OA po podávání injekčního kolagenu. Nedávno byl na trh uveden nový injekční přípravek s obsahem lyofilizovaného hydrolyzátu bovinního kolagenu (ChondroGrid, Bioteck, Itálie). Balení (lahvička) obsahuje 4 mg hydrolyzátu kolagenu, který se aplikuje intraartikulárně po rozpuštění ve 2 ml sterilní vody. Jak udává výrobce, intraartikulární léčebná kúra spočívá ve 3 injekcích, první dvě jsou aplikovány s odstupem 15 dní, třetí injekce s odstupem 1 měsíc po druhé aplikaci. Referovaná první studie s tímto přípravkem, jejíž výsledky byly uveřejněny v časopise Journal of Clinical Medicine, se skládala ze dvou částí: první byla studie in vitro, která se zabývala účinkem přípravku CHondroGrid (CG) na chrupavku postiženou OA. Druhou část představovala pilotní klinická retrospektivní studie zaměřená na bezpečnost a účinnost tohoto přípravku na symptomy OA u pacientů s gonartrózou.



## Metodika

### Studie in vitro

Ve studii in vitro bylo studováno působení přípravku CHondroGrid na kloubní chrupavky pacientů postižených koxartrózou a byla sledována řada laboratorních parametrů, např. morfologie chondrocytů, produkce extracelulární matrix a produkce kolagenu v chondrocytech. Protože kvalita kloubní chrupavky je ovlivněna produkcí kolagenu v chondrocytech a jeho vylučováním do okolní extracelulární matrix, bylo hodnoceno působení přípravků na chondrocyty pokud jde o produkci dvou typů kolagenu (I a II) s tím, že je žádoucí

produkce kolagenu II. typu, charakteristická pro fyziologickou kloubní chrupavku, naproti tomu tvorba kolagenu I. typu vede k tvorbě fibrózní tkáně a jizvení. Hodnocení těchto aspektů je důležité pro analýzu mechanismu účinku přípravku.

### Klinická studie

Do retrospektivní klinické studie byli zařazeni pacienti s osteoartrózou kolene, kteří byli léčeni na Oddělení chirurgie kolene a sportovní traumatologie Humanitas Research Hospital v Miláně a na Chirurgickém oddělení Policlinico San Marco v Mestre (Itálie). Hodnocení pacienti byli ve věku od 35

do 72 let (průměrný věk 58,1 roku, SD=11,1 roku), s gonartrózou 1. až 4. stupně podle klasifikace Kellgrena a Lawrence. Pacienti byli léčeni aplikací přípravku CHondroGrid podle doporučení výrobce, tj. třemi intrartikulárními injekcemi do postiženého kolene (odstup mezi 1. a 2. aplikací byl 15 dní, mezi 2. a 3. injekcí 30 dní). Závažnost onemocnění a výsledky léčby byly hodnoceny s použitím Lequesneova indexu, škály WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index obsahující subskóre pro hodnocení bolesti, ztuhlosti a funkce kloubu) a vizuální analogové škály bolesti (VAS) v klidu a při pohybu. Hodnocení proběhlo před aplikací 1. injekce (výchozí hodnota, T0), před aplikací 2. injekce (reakce na 1. injekci, T1), před aplikací 3. injekce (reakce na 2. injekci, T2) a 6 měsíců po 3. injekci (follow-up, FUP).

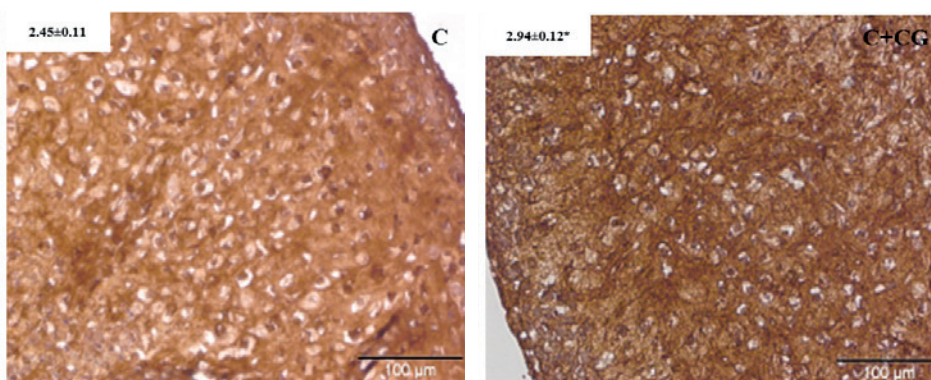
## Výsledky

### Studie in vitro

Jak ukázaly výsledky studie in vitro, pokud na chondrocyty z tkáně postižené osteoartrózou působil přípravek ChondroGrid, tyto buňky oproti kontrole lépe udržovaly svůj fenotyp a morfologii, tvořily více extracelulární matrix; pokud jde o kolagen, produkovaly (oproti kontrole) více kolagenu II. typu (charakteristického pro fyziologickou hyalinní chrupavku). CHondroGrid tedy vede v kloubní chrupavce k obnově a udržení fyziologické tkáně.

## Výsledky klinické studie ukázaly, že CHondroGrid byl pacienty dobře snášen, neobjevily se žádné závažnější nežádoucí účinky.

### Kolagen II. typu



Obr. 1. Vliv přípravku ChondroGrid na expresi kolagenu II. typu v chondrocytech (imunohistochemická analýza). Když byly chondrocyty vystaveny pouze chondrogennímu médiu (C), exprese kolagenu nebyla významně odlišná; když však byly vystaveny také působení ChondroGridu 1,0 mg/ml (C+CG) byla zvýšena exprese kolagenu typu II.



### Klinická studie

Výsledky klinické studie ukázaly, že CHondroGrid byl pacienty dobře snášen, neobjevily se žádné závažnější nežádoucí účinky. Pokud jde o působení přípravku na projevy osteoartrózy, studie ukázala, že již po jediné dávce se snížila průměrná bolestivost postiženého kloubu a zlepšila se pohyblivost a funkce. Hodnoty vizuální analogové škály bolesti (VAS) při pohybu se po první injekci signifikantně zlepšily, po druhé injekci a po 6 měsících od 3. injekce zůstávaly stabilní. Obdobně se vyvíjely hodnoty Lequesneova algofunkčního indexu. 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.

### Diskuse

Studie (in vitro a in vivo) se zabývala účinností a bezpečností přípravku ChondroGrid, který obsahuje bovinní kolagen hydrolyzovaný na fragmenty menší než 3 kiloDaltony (kDa). Hlavním výsledkem studie je zjištění, že tři intraartikulární aplikace tohoto přípravku u pacientů s osteoartrózou kolene přinášejí účinné zlepšení všech hodnocených parametrů, bolestivosti, pohyblivosti a kloubní funkce (významné zlepšení nastává obvykle již po první injekci). Zlepšení přetrvává i při hodnocení po více než 7 měsících od začátku aplikace. Jak ukázala studie in vitro, tento účinek je zprostředkován především působením hydrolyzovaného kolagenu na chondrocyty kloubní chrupavky, u níž vede k produkci složek hyalinní chrupavky a inhibuje tvorbu fibrózní tkáně.

Autoři porovnávají výsledky dosažené aplikací přípravku CHondroGrid s výsledky studií, ve kterých byl aplikován polymerizovaný kolagen (Furuzawa-Carballeda et al).<sup>2,5</sup> Konstatují, že přípravek CHondroGrid (obsahující hydrolyzovaný kolagen bovinního původu) při následném sledování po 6 měsících od poslední aplikace vedl k výraznějšímu poklesu hodnot algofunkčních indexů (Lequesne, WOMAC), přičemž k dosažení tohoto zlepšení bylo zapotřebí jen 3 aplikací, zatímco ve srovnávaných studiích bylo aplikováno 5 aplikací. Autoři připomínají, že v referované studii s přípravkem CHondroGrid byla úspěšnost léčby hodnocena bolestivostí (VAS) při pohybu postiženého kloubu, zatímco v uvedených předchozích studiích změny VAS při pohybu hodnoceny nebyly. Právě zlepšení

hodnot tohoto parametru (dokonce už po první injekci) považují autoři za významný důkaz účinnosti přípravku ChondroGrid.

## Závěr

Výsledky studie in vitro ukázaly, že aplikace přípravku CHondroGrid vede v kloubní chrupavce k podpoře tvorby fyziologické tkáně a inhibici produkce tkáně fibrózní (která je součástí patogenetického procesu osteoartrózy a vede k jizvení, jež může u pacientů zvyšovat bolestivost a funkční zhoršení stavu). Klinická část studie prokázala, že přípravek CHondroGrid představuje pro pacienty s osteoartrózou bezpečnou léčebnou modalitu, která při krátkodobé aplikaci přináší výrazné dlouhodobé klinické zlepšení.

Zajímavou otázkou je, jaké místo může mít v budoucnu tento přípravek v paletě dostupných injekčních přípravků s obsahem kolagenu. Z výsledků studie vyplývá, že k dosažení dlouhodobého efektu postačuje aplikace tří intraartikulárních injekcí. Všechny hodnocené parametry se zlepšily už po prv-

ní injekci a účinek byl relativně dlouhodobý (více než 7 měsíců od začátku léčby). Tyto výsledky přípravku CHondroGrid předurčují pro léčbu pacientů, u kterých je preferována intraartikulární aplikace (např. osteoartróza) s cílem pozitivně působit na metabolismus chrupavčité tkáně, kde je proto žádoucí minimalizovat počet injekcí. Oproti tomu další přípravek s obsahem kolagenu (např. MD injekce, Guna), u kterých se doporučuje dlouhodobější periarikulární léčba s větším počtem injekčních aplikací, by se hodily k léčbě takových onemocnění pohybového aparátu, která nevyžadují intraartikulární aplikaci, jelikož klinická evidence k obsaženému tropokolagenu odkazuje zejména na zvýšení proliferace fibroblastů, a to na úrovni pojivové - vazivové tkáně. Oba typy uvedených kolagenových injekcí se tak mohou velmi dobře doplňovat.

## Literatura

1. De Luca P, Colombini A, Carimati G, et al. Intra-articular injection of hydrolyzed collagen to treat symptoms of knee osteoarthritis. A func-

tional 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 kolagenu

## 3 kDa HYDROLYZOVANÝ KOLAGEN

 **CHondroGrid**

