

# Intraartikulární injekce hydrolyzovaného kolagenu v léčbě osteoartrózy kolene: studie in vitro a pilotní retrospektivní klinická studie

Paola De Luca<sup>1</sup>, Alessandra Colombini<sup>1</sup>, Giulia Carimati<sup>2</sup>, Michelangelo Beggio<sup>3</sup>, Laura de Girolamo<sup>1</sup>, Piero Volpi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Via R. Galeazzi 4, 20161 Milano, Italy, <sup>2</sup>Istituto Clinico Humanitas, Via Alessandro Manzoni, 56, 20089 Rozzano Milano, Italy, <sup>3</sup>Policlinico 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 $\alpha$  a 6 (IL-1 $\alpha$  a IL-6) nebo tumor nekrotizující faktor beta (TNF- $\beta$ ), 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 tekutiny<sup>1</sup>.

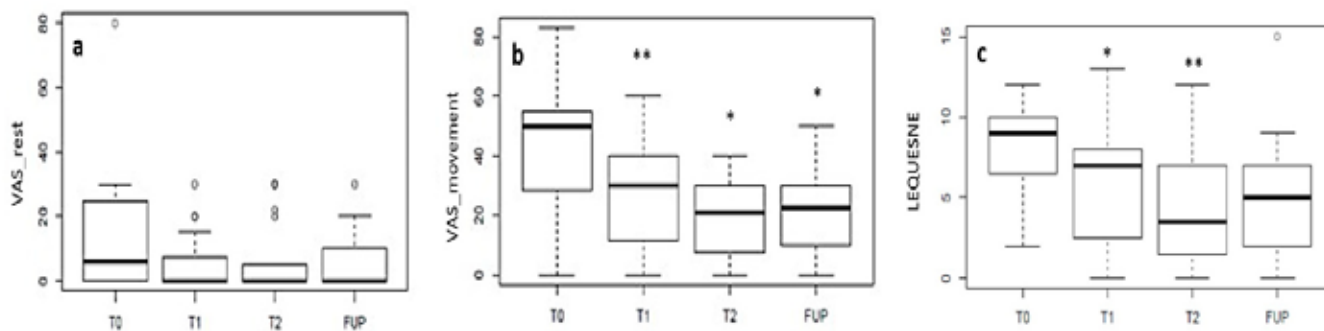
## Úvod

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 matrixu 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 studie<sup>2</sup> 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 morfolgie chondrocytů, produkce extracelulární matrix (ECM) a produkce kolagenu v chondrocytech, dále např. vliv na matrixové metaloproteinázy. Výsledky ukázaly, že chondrocyty, na kte-



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.

ré 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 **CHon-**

**droGrid** v dávce 2 ml (4 mg) do postiženého kloubu (vždy s odstupem 2 týdnů). Hodnoceno bylo skóre VAS, Lequesnův algofunkční index a index WOMAC před podáním přípravku a 15, 45 a 225 dnů po první injekci.

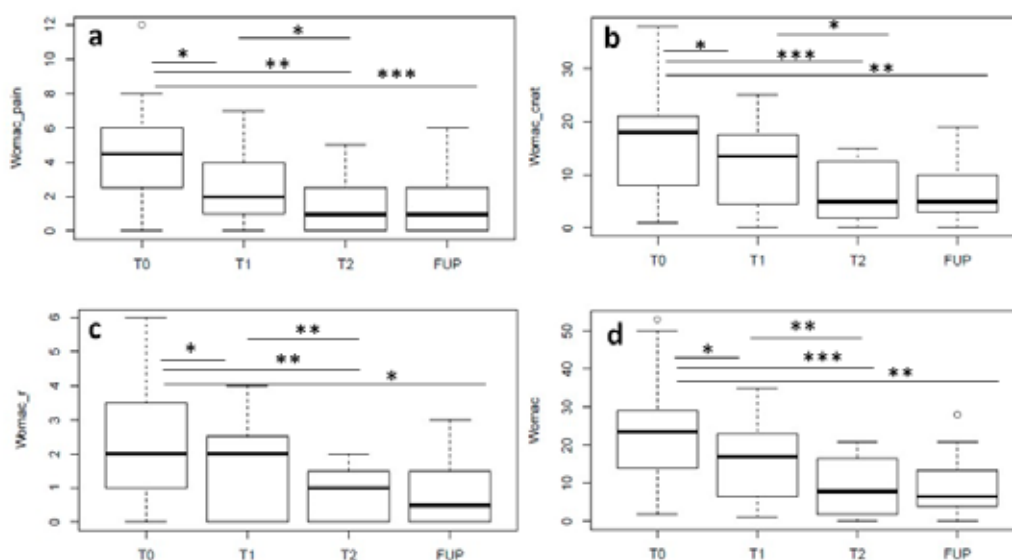
### Výsledky

Výsledky ukázaly, že přípravek byl pacienti 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 hod-

noty 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 (fyzické 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 %.