

Klinická studie: Účinnost a bezpečnost injekčního kolagenu u pacientů s osteoartrózou kolene

V patofyziologii osteoartrózy hraje zásadní roli degenerativní proces v kloubní chrupavce, svou roli může hrát i zánět. Bylo prokázáno, že injekčně aplikovaný kolagen podporuje v buňkách vaziva regenerační procesy (stimuluje novotvorbu kolagenu zvýšením proliferace fibroblastů a zvýšením produkce kolagenu v jednotlivých buňkách) a inhibuje degenerativní změny, například zvyšuje expresi genu tkáňového inhibitoru matrixové metaloproteinázy I (TIMP-1), a tím přispívá ke snížení odbourávání kolagenu v extracelulární matrix. Kolagen dále působí na chrupavku a synovii protizánětlivě: zvyšuje koncentraci protizánětlivých cytokinů a snižuje produkci prozánětlivých cytokinů.^{1,2}

Na základě laboratorních zjištění prospěšnosti působení kolagenu na degenerativní a zánětlivé procesy pojiva (a s přihlédnutím k faktu, že při perorálním podání se molekula kolagenu ve střevě štěpí na polypeptidy), byly uspořádány studie, ve kterých byl kolagen podáván injekčně pacientům s osteoartrózou.^{3,4} O výsledcích jedné z těchto studií, ve které byla zkoumána účinnost a bezpečnost intraartikulárně podávaného kolagenu u pacientů s osteoartrózou kolene, referujeme v tomto článku. Studie byla publikována v časopise *European Journal of Clinical Investigation*.³

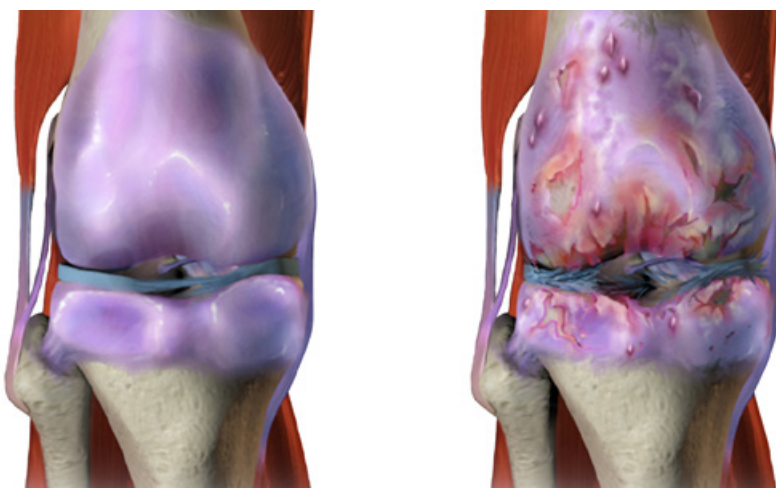
Metoda, pacienti

Do této prospektivní randomizované placebem kontrolované studie bylo zařazeno celkem 53 pacientů s osteoartrózou kolene. Do studie

nebyli zařazeni pacienti, kteří dostávali v posledních 3 měsících perorální nebo intraartikulární kortikosteroidy a pacienti, u kterých v posledních 5 měsících byla provedena artroskopie. Pacienti byli rozděleni na skupinu léčenou intraartikulárně podávaným kolagenem (27 osob) a skupinu placebo (26 osob). Celkem bylo podáno 12 injekcí 2 ml přípravku s obsahem polymerizovaného kolagenu I. typu (16,6 mg kolagenu) nebo 2 ml placebo. Studie trvala 49 týdnů: 1 týden zabíhací fáze, 24 týdnů fáze léčby a 24 týdnů následného sledování (follow-up).

K primárně sledovaným ukazatelům (end-pointům) patřil Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index (WOMAC), Lequesnův index, bolest byla hodnocena vizuální analogovou škálou (VAS). K sekundárním end-pointům patřilo např. pětibodové globální skóre aktivity onemocnění a hodnocení účinnosti léčby z hlediska pacienta i lékaře (Likertova škála). Za





„Ve studii byla prokázána klinická účinnost injekčního podávání kolagenu (celkem 12 injekčních aplikací) u pacientů s osteoartrózou kolene.“

klinické zlepšení byl považován pokles intenzity bolesti o více než 20 mm VAS a 20% zlepšení intenzity bolesti u konkrétního pacienta oproti výchozímu stavu. Intraartikulární injekce byly aplikovány do kolenního kloubu (z laterální nebo mediální strany) v 1., 2., 3., 4., 6., 8., 10., 12., 14., 16., 20. a 24. týdnu studie. Aplikace byla vždy zahájena instilací 1 ml 1% xylokainu. Hodnocení proběhlo po 6 měsících od začátku studie (po ukončení léčby) a po dalších 6 měsících (na konci fáze follow-up).

Výsledky

Hodnoty primárních endpointů (markerů tíže onemocnění) ve skupině léčené kolagenem na konci fáze léčby (24. týden) oproti výchozím hodnotám signifikantně poklesly ($p < 0,05$) a tento pokles byl významný ještě na konci fáze follow-up (48. týden). Příklady významného poklesu průměrných hodnot primárních endpointů: Lequesnův index – pokles oproti výchozí hodnotě ve 24. týdnu o 26 % a ve 48. týdnu o 36 %, subškála bolesti (pain subscale) WOMAC: pokles o 31 % a 27 %, subškála ztuhlosti kloubu (stiffness subscale) WOMAC: pokles o 21 % a 33 %, subškála omezení aktivit (disability subscale): pokles o 31 % a 37 %. Bolestivost hodnocená pacientem na VAS: pokles o 43 % a 40 %, bolestivost hodnocená lékařem na VS: pokles o 44 % a 43 %. K určitému poklesu hodnot

došlo i v kontrolní skupině, ale tento pohyb nedosahoval zpravidla statistické významnosti; pouze ve skupině léčené kolagenem byl tento pokles u všech uvedených ukazatelů signifikantní. Rozdíly mezi skupinou léčenou kolagenem a kontrolní skupinou byly statisticky významné ($p < 0,05$), což svědčí o prokazatelném efektu injekčního kolagenu.

Obdobné byly rozdíly u sekundárních endpointů. Např. hodnoty na pětibodové škále globálního hodnocení aktivity nemoci (Likertova škála) pacientem se v léčené skupině významně zlepšily ($p < 0,05$), tj. snížila se signifikantně aktivita onemocnění, a to jak na konci fáze léčby (42 %), tak na konci fáze follow-up (37 %). Totéž platí pro další parametry jako je hodnocení aktivity nemoci lékařem (pokles o 33 % a 29 %), hodnocení účinnosti léčby pacientem (33 % a 29 %), a lékařem (67 % a 65 %). Rozdíly mezi skupinou léčenou kolagenem a kontrolní skupinou byly u všech uvedených endpointů signifikantní. I používání záchranné analgetické léčby nesteroidními antirevmatiky bylo ve skupině léčené kolagenem významně nižší ($p = 0,001$). U placebové skupiny se navíc projevil trojnásobný vzestup hladiny markeru degenerace chrupavky C-terminálního telopeptidu kolagenu (CTXII), což je marker degenerace chrupavky, kdežto v kolagenem léčené skupině k tomuto vzestupu nedocházelo, což svědčí pro anti-degenerativní účinek kolagenu. Ve výskytu

nežádoucích účinků nebyl mezi skupinami žádný rozdíl, injekční kolagen byl pacienty dobře tolerován.

Závěr

Ve studii byla prokázána klinická účinnost injekčního podávání kolagenu (celkem 12 injekčních aplikací) u pacientů s osteoartrózou kolene. Tato účinnost se projevila signifikantním zlepšením hodnot řady primárních a sekundárních parametrů zaměřených na tíži onemocnění. Pro účinnost injekčního kolagenu svědčí i zjištění, že ve skupině kolagenu došlo k výraznějšímu efektu, než bylo zvolené hraniční kritérium účinnosti, tj. pokles intenzity bolesti o více než 20 mm na škále VAS a 20% zlepšení intenzity bolesti postiženého kloubu oproti výchozímu stavu. Významné je i zjištění, že ve skupině léčené kolagenem v průběhu léčby nedocházelo ke zvýšení markeru destrukce chrupavky (C-terminálního telopeptidu kolagenu) zatímco v kontrolní skupině ano, což svědčí pro antidegenerativní působení injekčního kolagenu, a tedy pro jeho schopnost zpomalit progresi onemocnění. Významná je i snížená spotřeba záchranné terapie nesteroidními antirevmatiky ve skupině léčené kolagenem (a to nejen oproti výchozí situaci před léčbou, ale i v porovnání se skupinou placebo). Injekční aplikace kolagenu tedy vede ke snížení rizika výskytu nežádoucích účinků těchto léčiv tím, že snižuje jejich spotřebu. Injekční kolagen byl pacienty dobře tolerován, srovnatelně s placebem. ■

Literatura

1. 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;39:591-7.
2. Randelli F, Menon A, Via AG, et al. Effect of a collagen-based compound on morpho-functional properties of cultured human tenocytes. *Cells* 2018;7:246.
3. 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.
4. 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.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSC.