

Hyaluronan készítmény (500–730 kDa) szerepe az osteoarthritis kezelésében: a Hyalgan® hatásait értékelő klinikai vizsgálatok áttekintése

Maheu, E., Ayral X., Dougados, M. *Int. J. Clin. Pract.* 2002.56.804-813.

A térdízület osteoarthritis (OA) az idős kori mozgásképtelenség gyakori oka. Gyógyszeres kezelésére (gyorsan ható, illetve elhúzódó hatástartamú) tüneti szereket, valamint az ízületek szerkezeti jellemzőit módosító készítményeket használnak. 1938 óta alkalmaznak intraarticuláris injekciókat változó eredménnyel. Az utóbbi időben különösen a nagy molekulatömegű hyaluronan (HA) terjedt el. A HA különböző molekulatömegű készítményeit forgalmazzák

A HA az ízületi nedv és -porc fontos összetevője. Nagy molekulatömegű polysaccharid. A HA számos, az ízületi porc táplálását biztosító folyamatban tölt be meghatározó szerepet. OA-ben csökken a HA molekulatömege és szöveti koncentrációja. A közelmúltban kétségbe vonták, hogy a nagy molekulatömeg lenne a HA klinikai hatékonyságának kulcsa. Felvetették, hogy koncentrációja fontosabb a molekulatömegénél.

Ez a közlemény a Hyalgan® – nagy tisztaságú, tömény (20 mg/2ml, viszkozus HA oldat, molekulatömege 500–730 kDa) tulajdonságait értékelő klinikai vizsgálatokat foglalja össze.

Placebo-kontrollos vizsgálatok

Kilenc Hyalgan®-nal végzett placebo-kontrollos vizsgálatról számoltak be. Mindegyik vizsgálatot térdízületi OA-ben szenvedő betegek random válogatással kialakított, párhuzamos csoportjain végezték. Két vizsgálat egyszeresen, 7 kettősvak elrendezésű volt.

Bragantin és mtsai. (1987) randomizált, egyszeresen vak vizsgálat keretében 55 beteget kezeltek 3 alkalommal adott Hyalgan injekcióval vagy placebo-készítménnyel. A HA-csoportban a 3. héttől kezdve szignifikánsan enyhült a fájdalom; ez a javulás a megfigyelési időszak végéig észlelhető maradt.

Grecomoro és mtsai. (1987) 34 beteget kezeltek. A HA a placebo-kezelésnél szignifikánsan nagyobb mértékben mérsékelte a fájdalmat és a nyomásérzékenységet.

Dixon és mtsai. (1988) kettősvak, randomizált vizsgálatuk során 63 beteget kezeltek 23 hét alatt 11 alkalommal adott Hyalgan®-nal vagy placebóval. A HA a 5. héttől kezdve a vizsgálat végéig (23. hét) a placebo-kezeléshez képest szignifikáns mértékben csillapította a fájdalmat és javította a betegek funkcióképességét.

Dougados és mtsai. (1993) 110, izzadmányképződéssel járó térdízületi OA-ben szenvedő betegeken rövid távon (42 nap alatt) és hosszú távon (1 év alatt), randomizált, egyszeresen vak vizsgálatot tanultak a

HA hatékonyságát. A HA-kezelés hatására a betegek 61%-ában, míg a placebo-csoportban csupán 41%-ában szívódott fel a folyadékgyülem. Az ízületi fájdalom intenzitása is szignifikánsan csökkent. A kezelés után 1 évvel is tartósan bizonyult a javulás.

Henderson és mtsai. (1994) hatástalannak találták a Hyalgan®-t. Azonban ennek a vizsgálatnak túlságosan alacsony volt a statisztikai potenciálja ahhoz, hogy bizonyíthassa a HA hatástalanságát.

Carrabba és mtsai. (1995) 100 betegen hasonlították össze a Hyalgan injekció, valamint a placebo-kezelés és az arthrocentesis hatékonyságát, kettősvak vizsgálatban. A HA 3–5-szöri alkalmazás esetén szignifikánsan hatékonyabb volt az egyszeri kezelésnél, valamint a placebo-készítménynél, vagy az arthrocentesisnél.

Formiguera és mtsai. (1995) 5 injekcióból álló Hyalgan-kúra hatékonyságát értékelték 36 betegen placebo-kontrollos, randomizált, kettősvak, 3 hónap időtartamú vizsgálat keretében. A HA csoportban szignifikánsan nagyobb mértékben enyhült a fájdalom és a nyomásérzékenység.

Altman és mtsai. (1998) 5 alkalommal adott Hyalgan® injekciók hatékonyságát hasonlították össze a placebo-kezelésével és a szájon át adott naproxenével. Randomizált, kettősvak vizsgálatukban 495 beteg vett részt. A 26. héten a HA-csoport 47,6%-a fájdalmait teljes megszűnéséről számolt be vagy csupán enyhe fájdalmat panaszkodott, míg a placebo csoportban ez csak a betegek 33,1%-ára volt jellemző

Huskisson és Donnelly (1999) 6 hónapos, randomizált vizsgálat során hasonlították össze az 5 injekcióból álló Hyalgan kúra és a placebo-kezelés hatékonyságát. A HA fájdalmat enyhítő valamint funkcionális károsodást mérséklő hatása jelentősen felülmúlta a placebo-kezelését.

Az ACR és az EULAR ajánlásai leszögezik, hogy a HA a térdízületi OA bizonyítottan hatékony gyógyszere, mely a fájdalom enyhítésén kívül a funkciócsökkenést is mérsékli.

HA vs. intraarticuláris corticosteroid-kezelés

Az intraarticuláris (IA) corticosteroid injekciókat széles körben használják térdízületi OA okozta fájdalmak enyhítésére. Ily módon, az IA kezelés hatékonyságának megítélésében a corticosteroidokat tekintik referenciaszereknek.

Leardini és mtsai. (1987) anyagában 36 beteg 40 térdízületében sem rövid, sem hosszú távon nem volt különbség a HA és az IA corticosteroid hatékonysága között.

A corticosteroidok kedvező hatása rövid időn belül érvényesül, azonban csak rövid ideig tart. Jones és mtsai. (1995) ezért a leghosszabb hatástartamú steroidot választották referencia-készítményként. Kettősvak vizsgálatuk 63 izzadmányos OA-t kezeltek. Az 5. hétig minden mutató tekintetében egyenértékűnek bizonyult a kétféle gyógymód hatékonysága. Az 5. héttől kezdve a 6 hónapos megfigyelési idő végéig már egyértelműen a HA volt hatékonyabb, mégpedig az összes klinikai mutatót tekintve.

59 betegen elvégzett klinikai-morfológiai, kontrollos vizsgálatuk során Guidolin és mtsai. (2001) egyhetes időközönként, 5 alkalommal adott Hyalgan, illetve 3 alkalommal adott methylprednisolon hatásait hasonlították össze. Mind a két csoportban hasonló mértékű volt a klinikai mutatók javulása és mind a két kezelés mérsékelte az ízületi porc károsodását, valamint a synovitis hevesességét.

A három nyílt klinikai vizsgálatra jellemző, hogy rövid (mindössze 4 hét) volt a kezelést követő megfigyelési időtartama, ám ennek ellenére, a vak feltételek között lebonyolított vizsgálatok megállapításaival tendenciaszinten egyező eredményre vezettek. Nevezetesen, a corticosteroid hatása rövid ideig érvényesült és eleinte kismértékben felülmúlta a HA-ét, ami viszont a későbbiekben (a 21. vagy 28. naptól kezdve) szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult.

Adagolási séma, hatástartam, és az injekciós kúra ismétlése

A klinikai vizsgálatok zömében következetesnek mutatkozott a HA hatásának dinamikája: a panaszok 2–4 hetes látenciaidő után enyhültek és a javulás hosszú időre, 6–12 hónapra szólt. Az optimális hatás érdekében 3–5 injekcióból álló kúrát célszerű alkalmazni.

A kezelés tartós (6–12 hónapon keresztül érvényesülő) hatását ismerve felmerül a kérdés, vajon szükséges-e, illetve milyen hosszú idő elteltével helyénvaló ismételni a kúrát? A panaszok kiújulásakor érdemes újabb kúrát végezni. Mindazonáltal, a beavatkozás invazivitását és költségeit figyelembe véve a kúra megismétlését általában csak a panaszok kiújulása esetén és csak abban az esetben mérlegelik, ha az előző kezelés hatásos volt.

Más ízületek kezelése

Három tájékoztató vizsgálat más (2 váll-, 1 csípő-) ízületekbe adott HA hatásait értékelte. Leardini és mtsai. (1988) nyílt vizsgálatuk során 29 vállfájdalmat panaszoló beteget kezeltek Hyalgan injekciókkal. Mindegyik hatékonysági mutató javulást tükrözött. A vállízület mozgásképesége már az első injekció beadása után 3 nappal javult.

Rovetta és Monteforte (1998) Hyalgan, steroid és fizioterápia, hatékonyságát hasonlították össze 30 adhéziós capsulitis miatt kezelésre szoruló betegen. A Hyalgan csoportban volt a legnagyobb javulás.

Bragantini és Molinaroli (1994) nyílt, vizsgálatuk során 44, csípőízületi OA-ben szenvedő beteget (50 ízületet) ke-

zeltek egyhetes időközönként, 3–5 alkalommal adott Hyalgan-nal. A kezelés a betegek 68%-ában enyhítette a fájdalmat és növelte a csípő mozgásképeségét.

A Hyalgan hatása az osteoarthritis ízület szerkezeti jellemzőire

Az OA in vitro modelljein végzett kísérletek megállapítása szerint az 500–730 kDa molekulatömegű HA alkalmasnak bizonyulhat az ízület szerkezeti jellemzőinek befolyásolására. Mindazonáltal, klinikai körülmények között – OA-ben szenvedő betegeken – nem könnyű kimutatni ezt a hatást.

Ezidáig 4 vizsgálat tanulmányozta a Hyalgan ízületi szerkezetet módosító hatását. Listrat és mtsai. 39 térdízületi OA-s betegen végeztek egy év időtartamú, prospektív, kontrollos, randomizált vizsgálatot. Az ízület üregét arthroscopia során élettani sóoldattal hígított plazmával kiöblítették, majd a résztvevőket a HA injekciókkal kezelt és kezeletlen kontroll csoportba sorolták. Az injekciós kúrát háromszor megismételték. A kezelés szerkezeti jellemzőkre kifejtett hatását az ízületi rés tágasságának röntgenfelvételen észlelhető beszűkülésének mértéke és az arthroscopos lelet tükrözte. A HA csoportban a kontrollok térdízületében észlelhetőnél kisebb mértékű volt a szerkezeti jellemzők romlása.

Frizziero és mtsai. (1998) 5 alkalommal intraarticularisan adott Hyalgan injekció hatásait tanulmányozták 40 betegen. Az ízület állapotát micro-arthroscopiával, valamint biopsziás minták morfológiai elemzésével értékelték. A betegek 32,5%-ában a mérséklődött a porc károsodás súlyossága és/vagy kiterjedése, míg 7,5%-ában tovább romlott az ízület állapota. A kezelés hatására enyhült a fájdalom, nőtt az ízületi mozgástartomány és csökkent az ízületi folyadékgyülem.

Pasquali-Ronchetti és mtsai. (2001) 48, térdízületi OA-ben szenvedő beteg ízületi belhártyájának állapotát tanulmányozták arthroscopiával, melynek során biopsziás mintát is vettek szövettani vizsgálatra. Hat hónap alatt szignifikánsan mérséklődött a synovitis.

Guidolin és mtsai. (2001) primer térdízületi osteoarthritisben szenvedő betegeken végeztek hisztomorfometriás vizsgálatot. Hat hónapos kezelés után a felszíni réteg nagyfokú regenerálódását, valamint a chondrocyták sűrűségének és metabolikus aktivitásának fokozódását észlelték.

Jubb és mtsai. (2001) az ízületek szerkezeti jellemzőit a vizsgálat kezdetekor, illetve 1 évvel később készült röntgenfelvételeken tanulmányozták. Az ízületi rés tágasságának átlagos csökkenése szignifikánsan kisebb mértékű volt a HA-csoportban, mint placebo-kezelésben részesülő betegeken.

A terápiás hatás lehetséges predikciós tényezői

Egy kanadai, retrospektív vizsgálat 336 térdízületi osteoarthritisben szenvedő résztvevőjét (458 térdízületet) 2–5 éven keresztül kezeltek HA készítménnyel. A keze-

lés hatékonyságát statisztikailag szignifikáns mértékben befolyásolta az OA okozta szerkezeti károsodás súlyossága, valamint az, hogy kialakult-e ízületi folyadékgyülem, vagy sem. Korai, illetve középsúlyos radiológiai elváltozások esetén hatásosabb volt a kezelés, mint végstádiumú betegségben. Eleve kisebb volt a terápiás hatás, ha az első injekció beadása előtt ízületi folyadékgyülem volt észlelhető.

Középsúlyos radiológiai elváltozásokkal járó térdízületi OA-ben különösen a panaszok enyhítése céljából indokolt HA-t adni. Heveny állapotokban hamarabb ható szer például corticosteroid injekció adható. A HA-kezelés már ezzel egyidejűleg is elkezdhető, azonban ez egy héttel később (a folyadékgyülem megszűnése után) is helyénvaló a corticosteroid hatásának potenciózása és a tüneti javulás meghosszabbítása céljából.

A következőkben foglalhatók össze a HA alkalmazásának javallatai:

- gyógyszeres kezelés és más gyógymódok alkalmazása ellenére fájdalmas, radiológiai jellemzői alapján közepes súlyosságú térdízületi OA, mely alig vagy egyáltalán nem jár ízületi folyadékgyülem kialakulásával vagy az ízület mechanikus akadályozottságával (ez ugyanis arthroscopia javallatát veti fel);
- adjuváns kezelésre heveny chondrolysis lezajlása (az ízületi folyadékgyülem megszűnése) után.
- Fájdalmas, „végstádiumú” OA – ha ellenjavallt a térdízületi protézis beültetése, vagy ezt a beteg elutasítja.
- NSAID-kezelés alternatívájaként, ha ezek a szerek ellenjavalltak, hatástalanoknak bizonyulnak, vagy a beteg nem tolerálja őket.

A kezelés biztonságossága

A szemletanulmányban összegezett vizsgálatok résztvevői közül mindössze 13 kezelést kellett idő előtt félbeszakítani, mellékhatás jelentkezése miatt. A mellékhatások zöme az injekció beadásának helyén kialakult, enyhe és múló jellegű reakció volt. Az injekció beadása után enyhe-középsúlyos térdízületi fájdalom, bőrpír alakulhat ki, olykor melegség és/vagy duzzanat kíséretében. Ezek a rendellenességek általában 1-3 nap alatt spontán megszűnnek.

Az IA beadható Hyalgan 1987 óta van forgalomban. Becslések szerint 2002. május 1-jéig 2 300 000 betegen alkalmazták. A forgalomba hozatalt követő mellékhatásmonitorozás során 447 (egészségügyi szakemberek által is visszaigazolt) spontán bejelentés érkezett 248 betegre

vonatkozóan (0,01%). A feljegyzett mellékhatások zöme enyhe lefolyású lokális reakció volt: az esetek 11,4%-ában ízületi folyadékgyülem, 6,9%-ában szöveti reakció és 8,3%-ában fájdalom jelentkezett az injekció beadásának helyén.

Egyéb mellékhatások ritkán fordultak elő. Nem ismert, hogy lokális reakció kialakulásakor miért emelkedhet a testhőmérséklet. A kezelt betegpopuláció minden egymilliomodik tagját fenyegetheti allergiás reakció. Ennek megfelelően az allergiás panaszok és tünetek is ritkán fordultak elő.

Három közleményben számolnak be HA injekció beadása után kialakult heveny CPPD (calcium pyrophosphate-dihydrat) kristálylerakódás okozta arthritisről. Ez nem feltétlenül áll összefüggésben a HA alkalmazásával. Sőt számos szerző HA injekcióval a chondrocalcinosisban szenvedő betegek állapotának számottevő javulásáról számolt be.

Lobos izzadmány (CPPD kristálylerakódás nélküli) képződésével járó lokális reakciót (asepticus postinjekciós arthritist) csak hylan G-F 20 beadása után észleltek, Hyalgan kezelés során nem. Hasonló reakciók bármilyen intraarticuláris kezelés után felléphetnek.

Az ismertetett mellékhatásokat súlyosságuknak megfelelően kell kezelni. A betegeket is figyelmeztetni kell arra, hogy a gyulladásos reakció kockázata a kezelés természetes velejárója. Ezidáig egyetlenegyszer sem észlelték septicus arthritist kialakulását. Ez azonban bármilyen intraarticuláris kezelés súlyos szövődeményeként kialakulhat.

Összefoglalás

A szerzők a térdízületi osteoarthritis (OA) kezelése érdekében intraarticulárisan adott (50-730 kDa molekulatömegű) hyaluronan készítménnyel (Hyalgan) szerzett tapasztalatokat tekinti át. A Hyalgan injekció a térdízületi OA tüneti kezelésére adható, lassan ható szer. Huszonnégy klinikai vizsgálat tapasztalatai alapján megállapítják, hogy 3-5 hetes Hyalgan injekciós kúra hatására szignifikánsan enyhülnek az OA-ben szenvedő betegek fájdalmai és javul a funkcióképességük. Bár a javulásra akár 3-4 hetet kell várni, a kezelés abbahagyása után legalább 6 hónapon, sőt akár 1 éven keresztül érvényesül a kedvező hatás. A Hyalgannak az intraarticulárisan adott corticosteroidokkal szembeni számos előnye van. Adatok szólnak arról, hogy a Hyalgan az ízület szerkezetének módosításával lassíthatja a térdízületi OA súlyosbodását.

Forgács Sándor dr.