

A hialuronsav hatásossága és biztonságossága osteoarthritisen: bizonyítékok valós körülmények között lebonyolított vizsgálatokból

Maheu E., Rannou F., Reginster J-Y. Semin. Arthritis Rheum. 2016. 45.28-33.

Az ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) terápiás algoritmus a gyógyszeres kezelés későbbi szakaszában – a nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok) alkalmazása ellenére súlyos tünetektől gyötört térdízületi osteoarthritis (OA) kezelésére ajánlja a hialuronsav (HA) intraartikuláris (IA) adását. Noha egyre több bizonyíték támasztja alá a térdízületi OA injekciós HA kezelésének előnyeit, a nemzetközi és nemzeti testületek különböző mértékben ajánlják ezt a gyógymódot. Az EULAR (European League Against Rheumatism) irányelvei IB szintű ajánlásként javasolják az IA HA kezelést mind fájdalomcsillapításra, mind az ízületi funkció javítására. Az ACR (American College of Rheumatology) iránymutatásai és az ESCEO terápiás algoritmus szerint az IA HA kezelés olyan betegek számára ajánlott, akik tünetei az előzőleg megkezdett kezelés ellenére makacsul fennállnak. Az OARSI (Osteoarthritis Research Society International) 2014-es állásfoglalása azt szorgalmazza, hogy az orvos és a beteg együttműködve határozzanak arról, hogy vajon ez a terápia kockázatait tekintve is előnyös-e. Mindez oda vezet, hogy az IA HA kezelést nem alkalmazzák egységesen, minden térdízületi OA betegnél.

Az IA HA hatásosságát alátámasztó bizonyítékok áttekintése

Az IA HA terápia térdízületi OA tüneteit enyhítő hatásosságát alátámasztó adatokat számos meta-analízis elemezte. A 2006-os Cochrane szemletanulmány 76, számos különböző HA készítménnyel, többnyire heti rendszerességgel, 3-5 héten át végzett kezelést placeboval, IA kortikoszteroidokkal, NSAID-okkal és más terápiákkal összevetve értékelt vizsgálatot dolgozott fel. Megállapította, hogy a viszkoszupplementáció a térdízületi OA hatásos gyógymódja. A fájdalomra, ízületi funkcióra, és a kezelés betegek általi átfogó megítélésére kifejtett kedvező hatásokat az injekció beadása után különböző idővel – többnyire 5-13 héttel – észlelték; ekkor a fájdalom 25-54%-kal mérséklődött, az ízületi funkció 3-32%-kal javult.

Egy új keletű, hálózatos meta-analízis 137 vizsgálat 33 243 betegének adatait feldolgozva mérte fel a térdízületi OA gyógyszeres kezelésének eredményességét. Az ízületi funkció javítása terén az összes vizsgált gyógymód szignifikánsan felülmúlta a placebo kezelést. Az IA gyógyszerbeviteli mód alkalmazásának hatása már önmagában is szignifikáns volt. Az IA placebo kezeléshez viszonyítva, az IA HA terápia hatásossága a 3. hónapban szignifikánsan nagyobb volt. A HA-val kezelt csoportban az injekció beadásának helyén jelentkező

fájdalom volt a leggyakoribb nemkívánatos esemény (AE), míg a NSAID csoportban a gyomor-bélcsatornai AE-k voltak gyakoribbak. Mivel az IA HA terápia biztonságosabbnak bizonyult a NSAID kezeléssel, az utóbbi megfelelő alternatívája lehet térdízületi OA-ben – mindegyik előbb, vagy a NSAID-ok mellékhatásai által fokozottan veszélyeztetett betegek számára.

Az IA HA kezelés hosszú időn át csillapítja az OA okozta fájdalmat. Egy új keletű, az USA-ban engedélyezett IA HA készítményeket placebo kontrollal értékelő, 29 vizsgálatot (4866 beteg) feldolgozó tanulmány elemzése szerint, a 4. héttől kezdődően akár a 26. hétig jelentős az IA HA kezelés hatásossága – ez mérsékelt, ámde valós terápiás hatásnak felel meg. Az IA HA terápia kezelés a 4. hétre bizonyult hatásosnak, hatásossága a 8. héten tetőzött, és még 6 hónappal a kezelés után is kimutatható volt maradék hatás. Megállapították, hogy az IA HA terápia hosszabb időn át csillapítja a fájdalmat, mint az IA kortikoszteroid kezelés.

Egy másik vizsgálatban hét randomizált klinika vizsgálat 606 alanyának adatai alapján, az injekció beadása után az idő függvényében változott a kezeléseket relatív hatásossága. A 4. hétig az IA kortikoszteroid kezelés hatásosabbnak bizonyult az IA HA terápiánál, ezt követően a kétféle terápia egyformán hatásos voltak, azonban a 8. héttől a 26. hétig az IA HA kezelésé volt az elsőség.

Valós körülmények között lebonyolított vizsgálatokból és felmérésekből származó bizonyítékok

A hialuronsav hatáskezdeté lassú, azonban a fájdalomcsillapító és az ízületi funkciót javító hatás az alkalmazás után hosszú időn át kitart. A HA kezelésnek a betegség progressziójára >40 hónapon át kifejtett hatását tanulmányozó vizsgálatban 306, 4 cikluson keresztül, összesen 5 alkalommal IA HA, vagy placebo injekcióval kezelt, térdízületi OA beteg sorsát kísérték figyelemmel. A vizsgálat végén (a 40. hónapban) szignifikánsan több HA terápiában részesülő beteg reagált a kezelésre (HA 80,5% vs. placebo 65,8%). A HA injekciókra reagáló betegek száma minden egyes terápiás ciklus után nőtt. Más megfigyeléses vizsgálatok során a térdízületi OA IA HA kezelése rendkívül hatásos, 30-50%-kal csillapította a nyugalmi és a járás közben jelentkező fájdalmat – a tüneteket enyhítő hatás időtartama elérte a 6 hónapot.

A hialuronsav további, a terápiás kimenetekre (pl. a teljes térdízület-pótló [TKR] műtét elodázására) hosszú távon kifejtett hatásairól retrospektív elemzéseket végeztek. Egy retrospektív adatbázis-elemzés szerint 7000 beteget kezeltek, és 19 627-et nem kezeltek előzőleg HA

injekciókkal. Minden egyes IA HA kezelés után átlagosan 202 nappal, ill. >4 kezelés után kb. 2,2 évvel később került sor TKR elvégzésére. Ez összhangban áll egy korábbi, 6 évet felölelő, retrospektív adatbázis-elemzés eredményeivel, amely szerint a súlyos OA-ben szenvedő betegeknek alkalmazott IA kezelés medián értékben 2,1 évvel odázta el a TKR műtétet.

Fontos-e a HA molekulatömege?

A HA ép ízületekben az ízületi nedv és a porcátrix glükózaminoglikán összetevője. Az ízületi nedv jellemzői a HA koncentrációjától és molekulatömegétől (MW) függenek; OA-ben a HA koncentráció és MW egyaránt csökken. A viszkozusupplementáció céljára, IA adható HA készítmények molekulatömege eltérő, lehet alacsony: 500-730 kDa, közepes: 800-2000 kDa, vagy nagy (átlagosan): 6000 kDa, ill. keresztkötésű HA-t (hylanokat) is tartalmazhat.

Az exogén HA pontos hatásmechanizmusa nem ismert. Mindazonáltal feltételezik, hogy a HA kétféle – mechanikai és farmakológiai – hatást fejt ki. A mechanikai hatás abban áll, hogy megnö az osteoarthritiszes ízületi nedv HA koncentrációja és a viszkozitása. Ennek során az előzőleg kóros ízületi nedv mechanikai igénybevételt ellensúlyozó és kenőhatása is helyreáll, A farmakológiai stádiumban az endogén HA és extracelluláris mátrixösszetevők szintézise mérsékli a proteoglikán-vesztést az ízületi porcból, valamint a chondrocyták apoptosist. Ezen felül, a HA lebontásának csökkentése érdekében csökkenti a lobsejtek aktivitását és a fájdalomkeltő mediátorok képződését.

A synovialis fibroblastok endogén HA szintézisét az extracelluláris térben jelen lévő HA koncentrációja és molekulatömege befolyásolja (ld. ábra). Csekély molekulatömegű HA készítmények alkalmazásakor gyenge kötődés nem feltétlenül serkenti megfelelően a HA bioszintézisét. Közepes molekulatömegű exogén HA adása esetén erős a kötődés és fokozódik az endogén HA szintézis, mivel nagy számú receptor stimulációjára kerül sor. Nagy molekulatömegű HA adásakor e molekulák természetes doménjei korlátozzák a sejtfelszínen elfoglalható kötőhelyek számát és emiatt ez nem feltétlenül serkenti erőteljesen a HA bioszintézisét. Egyes szerzők felvetették, hogy a klinikai hatás szempontjából a befecskendezett HA koncentrációja fontosabb a molekulatömegénél.

A különböző molekulatömegű HA készítményeket összehasonlító vizsgálatokban azt találták, hogy a közepes molekulatömegű HA fájdalomcsillapító hatása szignifikánsan nagyobb volt.



A hialuronsav synovialis fibroblastok sejtfelszíni receptoraihoz kötődésének modellje. HA = hialuronsav; MW = molekulatömeg. (Smith & Ghosh közleményéből, módosítva).

Mely betegek reagálnak a leginkább az IA HA kezelésre?

Az IA HA kezelés hatásosabb lehet, ha a beteg:

1. közepesen súlyos (inkább 2-es, mint 3-as Kellgren–Lawrence fokozatú), előrehaladott radiológiai elváltozásokkal járó OA-tól szenved;
2. nem túl idős;
3. heves tünetek gyötrik.

Ezen felül, az ízületben kimutatott kristályok esetén sem kizárt a HA injekciók alkalmazása, sőt annak hatása sem csökken. Úgy tűnt továbbá, hogy bizonyos mértékű fizikai aktivitás esetén jobb az eredmények.

Az IA HA kezelés biztonságossága

Nagy számú beszámoló alapján, az IA HA kezelés biztonságos. Az egyik, az USA-ban térdízületi OA kezelésére engedélyezett HA készítményeket értékelő meta-analízis nem mutatott ki statisztikailag szignifikáns különbségeket az IA HA, vagy a kontrollként alkalmazott élettani sóoldat biztonságossága között. Szeptikus reakciókról csak ritkán a legnagyobb molekulatömegű HA készítmények alkalmazásakor számoltak be. Egy meta-analízis megállapította, hogy nagy molekulatömegű, keresztkötésű HA készítmények (hylanok) kétszer nagyobb valószínűséggel idéznek elő lokális nemkívánatos reakciókat, mint a közepes vagy alacsony molekulatömegű HA készítmények.

Következtetések

Megfelelő bizonyítékok támasztják alá, hogy az IA HA térdízületi OA-ben csillapítja a fájdalmat és javítja a funkcióképességet. Habár az IA kortikoszteroidok rövid időn belül enyhítik a tüneteket, az IA HA hatása ezt akár 12 hónappal az injekciós kezelés után is felülmúlja és akár 6 hónapon át kitart. Az ismételt IA HA kúrát értékelő, valós körülmények között lebonyolított vizsgálatok eredményei szerint, ez a gyógymód akár 40 hónapon át (12 hónappal az utolsó terápiás ciklus után is) csillapította a fájdalmat és javította az ízületi funkciót. Más megfi-

gyelések vizsgálata szerint, akár 50%-kal visszaszorulhat az egyidejűleg szedett fájdalomcsillapítók alkalmazása, és kb. 2 évvel sikerülhet elodáznia a TKR műtétet.

Az térdízületi osteoarthritis IA HA kezelése kettős klinikai előnnyel jár: 1. biztosítja az ízfelszín kenését és védelmét a túlzott igénybevétellel szemben, továbbá 2. az endogén – hosszú idővel az exogén HA lebomlása után is zajló – HA termelés elindításával helyreállítja az ízület anyagcseréjének egyensúlyát. A különböző HA készítmények klinikai hatásai különbözhetnek. Az IA HA injekciós kezelést általában véve biztonságosnak tekintik, csupán enyhe-középsúlyos, lokális nemkívánatos hatásokról számoltak be.

Az ESCEO ajánlja az IA HA alkalmazását enyhe-középsúlyos térdízületi OA-ben, továbbá olyan, súlyosabb térdízületi OA-tól szenvedő betegek számára is, akik esetében vagy ellenjavallott a TKR műtét, vagy akik azt elodáznia kívánják. Az IA HA kezeléssel végzett viszkosupplementáció biztonságos és hatásos kezelésnek tűnik, amelyet a térdízületi OA multimodális terápiajában egyik összetevőjeként kell számontartani.

Összefoglalás

Az ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis & Osteoarthritis) terápiás algoritmus ajánlja a hialuronsav (HA) intra-articuláris (IA) adását nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok) alkalmazása ellenére tünetes betegeknél. Ez az ajánlás azokon az egyre gyarapodó bizonyítékokon alapul, melyek szerint az IA HA számottevő előnyöket kínál térdízületi osteoarthritisben (OA). Megfelelően bizonyított, hogy az

IA HA injekciók térdízületi OA-ben csillapítják a fájdalmat és javítják az ízületi funkciót, továbbá a kezelés előnyei az IA kortikoszteroid kezeléshez képest tartósan érvényesülnek. Az ismételt IA HA kezelést valós körülmények között értékelő vizsgálatok szerint, a fájdalom enyhülése és a funkcionális javulás akár 40 hónapig (12 hónappal az utolsó injekciós kúra után) is kitart. Az egyidejűleg alkalmazott fájdalomcsillapítók szükséglete akár 50%-kal csökken, sőt a teljes térdízület-pótló műtétet (TKR) is sikerülhet kb. 2 évvel elodáznia. Az IA HA térdízületi OA-ben kétféle előnnyel is járhat: 1. biztosíthatja az ízület mechanikai viszkosupplementációját (biztosíthatja az ízfelszín kenését és védelmét a túlzott igénybevétellel szemben); 2. az endogén (az ízületbe kívülről beadott HA kiürülése után hosszú idővel is aktív) HA-termelés újraindításával biztosíthatja az ízület anyagcseréjének egyensúlyát. Az IA HA injekciós kezelést általában biztonságosnak tekintik, jóllehet nagy-molekulatömegű, keresztkötésű HA alkalmazása után sűrűbben számoltak be lokális reakciókról és poszt-injekciós, nem-szeptikus arthritisről. Az ESCEO munkacsoportja ajánlja az IA HA alkalmazását enyhe-középsúlyos térdízületi OA-ben, sőt súlyosabb OA-tól szenvedő, a TKR műtétet halasztani kívánó betegek számára is. A különböző molekulatömegű HA készítményeket összehasonlító vizsgálatokban azt találták, hogy a közepes molekulatömegű HA fájdalomcsillapító hatása szignifikánsan nagyobb volt.

Az IA HA alkalmazásával végzett viszkosupplementáció a térdízületi OA kezelésének biztonságos és hatásos módja.

dr. Forgács Sándor