

Az 500–730 kDa nátrium hyaluronát (Hyalgan®) térdízületi osteoarthritis radiológiai elváltozásaira kifejtett hatásának értékelése egyéves, randomizált, placebo (sóoldat) kontrollos klinikai vizsgálattal

R. Jubb, S. Piva, L. Beinet és mtsai. *Int. J. Clin. Pract.* 2003. 57. 467–474.

A Na-hyaluronát (hyaluronan, HA) intra-articuláris befeccskendezése a térdízületi osteoarthritis közismert gyógymódja. Bizonyított, hogy a HA az ízületi nedv viszkoelaszticitásának helyreállításával, továbbá a synovia HA-termelésének serkentésével rövid távon enyhíti az osteoarthritis (OA) panaszokat. A HA részben helyreállítja az ízületi nedv élettani rheológiai jellemzőit és a synoviális fibroblastok anyagcseréjét. Minden bizonnyal ez utóbbi hatásainak köszönhető a kezelés hosszú időn keresztül érvényesülő, kedvező hatása.

OA-ben gyulladáshoz vezető mediátorok (például cytokinok és prostaglandinok) jelennek meg az ízületi nedvben. A HA feltehetően e mediátorok szintjeinek csökkentésével, továbbá a gyulladáshoz vezető reakció során keletkező szabadgyökök okozta károsodás kivédésével fejti ki hatását.

A Hyalgan® nagymértékben tisztított Na-hyaluronát oldat; molekulatömege 500–730 kDa. Újabb adatok szerint a HA több farmakológiai hatása is a molekulatömeg függvénye.

A HA ismételt, kúraszerű adásával fokozható a kezelés jótékony hatása – ez a gyógymód különösen az OA korai stádiumában biztosítja a javulást. Egyes adatok alapján az 500–730 kDa molekulatömegű HA nem csupán a panaszokat enyhíti, illetve a funkciót javítja, hanem a kezelés hosszú távú hatékonyságára is kiható szerkezeti változásokat idéz elő a térdízületben, késlelteti az OA progresszióját.

Nagyszabású, multicentrikus klinikai vizsgálatok alkalmával továbbra is a röntgenfelvételek készítése a szabványos eljárás az OA progressziójának nyomon követésére. A monitorozott JSW (joint space narrowing, az ízületi rés elkeskenyedése) manuálisan, illetve újabb számítógépes képelemző eljárással (DIA – digital image analysis) mérhető. A JSW mérése alkalmas az ízület szerkezetében hosszabb idő alatt lezajló változások értékelésére és következőképp a térdízületi OA progressziójának felmérésére is.

A szerzők az ízületi rés tágasságának változásait kísérték figyelemmel térdízületi OA-ben szenvedő, intra-articulárisan adott HA-val több kúrában kezelt betegek csoportjában.

Anyag és módszer

Randomizált, kettősvak, placebo (só-) kontrollos, párhuzamos betegcsoportokon lebonyolított, 52 hét időtartamú

vizsgálat résztvevőit 14 nagy-britanniai központ 534, térdízületi OA-ban szenvedő betegek közül toborozták. Az aktív, HA tartalmú, illetve a placebo-készítmény eltérő viszkozitásuk miatt megkülönböztethetők voltak egymástól. Ezért a készítmény beadását és a hatás értékelését más-más személy végezte („masked observer” elrendezés).

A legfőbb bevonási feltételek: az ARA kritériumai alapján kórismézett, primer térdízületi osteoarthritis (OA); a Kellgren–Lawrence-féle pontrendszer alapján másod-harmadfokú radiológiai elváltozások. A vizsgálat ideje alatt a résztvevők korlátozás nélkül szedhettek NSAID-okat.

A vizsgálat résztvevőit random válogatással sorolták a 3 héten keresztül hetente egyszer, intra-articulárisan a térdízületbe adott 20 mg/2 ml HA-val, vagy 2 ml placebo-készítménnyel (a vehiculumként használt sóoldattal) kezelt csoportok valamelyikébe. A kúrát további 2 alkalommal, 4 hónapos időközönként megismételték.

Értékelések és hatékonysági mutatók

A legfőbb hatékonysági mutató az ízület szerkezetének változása, vagyis a kezelés elkezdése előtt mért JSW átlagértékének 52 hét elteltével mutatkozó csökkenése volt. Ezt számítógépes DIA-val határozták meg, a térdízületről álló helyzetben készült ap. röntgenfelvételeken. A DIA hiteles és pontos módszer az ízületi rés beszűkülésének mérésére. Reprodukálhatósága megfelelő. A röntgenvizsgálatokat gondosan egységesített protokoll alapján végezték. A kezelt térdízületről terhelés alatt, a vizsgálat kezdetekor, majd az 52. héten készítették röntgenfelvételt.

A vizsgálatok másodlagos célkitűzése a HA panaszokra kifejtett kumulatív hatásának értékelése volt. A járáskor jelentkező, illetve a térdtáji fájdalom intenzitását értékelték vizuális analóg skála, illetve hatfokozatú kategorikus skála alapján, továbbá felmérték a vizsgálatok és a betegek kezelés hatékonyságáról alkotott átfogó véleményét. Ezekon kívül funkcionális indexet és egészségfelmérő kérdőívet alkalmaztak.

A vizsgálat kezdetekor és a záróviziten elvégezték a szokványos klinikai haematológiai, biokémiai, illetve vizeletvizsgálatokat. Az injekció beadását követően ellenőrizték, hogy észlelhető-e ízületi folyadékgyülem, továbbá kikérdezték a betegeket a mellékhatások jelentkezéséről.

Eredmények

Az 534 szűrt beteg közül 408-at vontak be a vizsgálatba – a HA-csoportba 208, a placebo-csoportba 200 került. Mind a két csoportban hasonló (48, illetve 41) volt a lemorzsolódók száma, azaz a vizsgálatot 319-en fejezték be értékelhetően. A lemorzsolódás okait tekintve nem mutatkozott szignifikáns különbség a két beteg csoport között. A terápiás csoportok tagjaik életkora, testtömeg indexe közelözménye és az OA lokalizációja tekintetében jól egyeztek.

Elsődleges hatékonysági mutató

Az ízületi rés beszűkülése. A vizsgálati populációt az ízületi rés kezelés elkezdése előtt mért tágasságának medián értéke (4,6 mm) alapján két alcsoportra osztották: JSW $\geq 4,6$ mm vs. JSW $< 4,6$ mm. Az előbbi alcsoport HA-kezelésben részesült betegeinek ízületi rése az 52. héten végzett mérés alapján szignifikánsan kisebb mértékben szűkült, mint a placebo-csoportban (JSN 0,13 mm vs. 0,55 mm; $p=0,02$). A kezelés elkezdésekor kisebb JSW értékű alcsoportban nem volt szignifikáns különbség a HA-, illetve placebo-kezeléssel elért változás között (JSN 0,06 mm vs. $-0,20$ mm).

Másodlagos végpontok

A fájdalomintenzitás mérése. A két terápiás (HA-, illetve placebo-) csoport átlagpontszáma a kezelés elkezdésekor hasonló volt. A HA-kezelés hatására kismértékben, kumulatív módon enyhült a fájdalom a vizsgálat 52 hete alatt. A betegek 96%-a a vizsgálat ideje alatt is tovább szedte a korábban rendelt fájdalomcsillapítót/NSAID-ot. A kategorikus skálán mért fájdalomintenzitást tekintve a 11. és a 35. héten a HA-csoportban nagyobb volt a „javulást” mutató betegek aránya.

Egyéb másodlagos végpontok. A placebo-terápiához képest a HA-kezelés hatékonyságát a vizsgálok nagyobb eséllyel minősítették megfelelőnek, jónak vagy kiemelkedőnek, mint hatástalannak vagy gyengének. A vizsgálok értékelése szerint a 4. héten (az első kúra végén) a HA-csoport tagjainak 79,6%-án, míg a placebo-csoportban csupán 71,1%-án mutatkozott javulás ($p=0,01$); a 28. héten ezek a részarányok 78,5% vs. 64,1% ($p=0,033$); a 38. héten (a harmadik kúra végén) 85,1% vs. 72,3% ($p=0,018$) voltak.

Biztonságosság

A placebo-készítménnyel kezelt betegek 84%-a, a HA-csoport tagjainak 89,9%-a számolt be legalább egy mellékhatásról. Az észlelt reakciók zöme enyhe-közepes intenzitású volt.

Mind a két csoportban a kezelt ízületben észlelt, lokális panaszok voltak a leggyakoribbak – jellemzően az injekció beadásának helyén kialakuló szöveti reakció (például ízületi duzzanat és/vagy fájdalom a beszűrés helyén). Ezekről a HA-csoportban 75/208 beteg (36,1%), a placebo-csoportban 55/200 (27,5%) számolt be ($p=0,07$).

Mellékhatás jelentkezése miatt a HA-csoportban 15, a placebo-csoportban 6 beteg maradt ki a vizsgálatból idő előtt. Klinikai szempontból számottevő laboratóriumi rendellenességet egyik csoportban sem észleltek.

Megbeszélés

Multicentrikus, placebo-kontrollos, kettősvak vizsgálat bebizonyította, hogy 500–730 kDa molekulatömegű HA adásával, 52 hét alatt háromszor ismételt intra-articuláris injekciós kezeléssel a placebo-terápiához képest számottevően mérsékelhető az ízületi rés beszűkülése, ha az a kezelés elkezdése előtt legalább 4,6 mm (vagyis az OA radiológiai ismérvek alapján enyhe fokú). Ez a hatás azonban nem mutatkozott a teljes vizsgálati populációban. A radiológiai ismérvek alapján súlyosabb (JSW $< 4,6$ mm) OA-ben szenvedő alcsoportban a kimutatható hatás elmaradásának számos oka lehet. Elképzelhető, hogy a súlyosan károsodott, sejtzegény porcszövet a jobb állapotúnál kevésbé reagál a HA-ra. Ezen kívül, a nyújtott helyzetű térdízületekről készült felvételeken nagyítás-korrekciónélkül végzett JSW-mérés érzékenysége nem feltétlenül elegendő az apró különbségek kimutatásához. Mindezek ellenére, a röntgenfelvételen mért JSW változásának monitorozása továbbra is a legjobb az OA progressziójának nyomon követésére jelenleg választható, non-invazív eljárások közül. A röntgenképek számítógépes leolvasását nagymértékben befolyásolja a felvétel minősége, a hitelesített DIA-eljárással elemezték a röntgenfelvételeket. Az ízület mediális részében, az ízületi rés középső 1 centiméteres szakaszán határozták meg a JSW átlagértékét.

Feltételezik, hogy enyhébb OA-ben gyorsabb ütemű a porcszövet pusztulása. Ez ennek a vizsgálatnak eredményeit is értelmezheti.

A HA a korábbi vizsgálatok megállapításaival összhangban kevésbé csillapítja a fájdalmat. Ennek feltehetően az az oka, hogy a vizsgálat szinte minden résztvevője (96%) tovább és mindvégig szedte megszokott ízületi gyógyszerét. Az intra-articuláris injekciós kezelés erőteljes placebo-hatása úgyszintén befolyásolhatta az eredményeket, az injekció beadása előtt ugyanis minden esetben leszívták a térdízületi folyadékot. Feltételezik, hogy a térdízületi OA-ban elért terápiás hatás akár 50%-a ennek a placebo-hatásnak köszönhető.

Következtetések

Több közlemény támasztja alá, hogy a 500–730 kDa molekulatömegű HA térdízületi osteoarthritisben nem csak a panaszokat enyhíti, hanem az ízület szerkezetét módosító hatást is kifejthet. Ezen vizsgálat résztvevőinek széles ízületi rés alcsoportjában az ismételt, intra-articuláris injekciós kezelés lassította a betegség progresszióját. Ez a megfigyelés új terápiás stratégia alapjait teremtheti meg a térdízületi osteoarthritis kezelésében.

Forgács Sándor dr.