

KONDRITIN-SZULFÁT KEZELÉS KÉRDÉSEI

A kondroitin-szulfát már a kezelés elkezdése után 6 hónappal csökkenti a porc térfogatának fogyatkozását és a csontvelői elváltozásokat térdízületi osteoarthritisben: randomizált, kettősvak, placebo-konktrollos MRI vizsgálat

Wildi L. M., Raynauld J.-P., Martel-Pelletier J. és mtsai. *Ann Rheum Dis* 2011. 70. 982-989.

A rendkívül elterjedt osteoarthritis (OA) ellátása a gyógyszeres kezelés és más gyógymódok kitartó kombinálását teszi szükségessé. A kutatók igyekeznek olyan gyógyszert találni, ami nem csupán a fájdalmat enyhíti, hanem a betegség kórlefolyását is megváltoztatja és mindezt a mellékhatások lehető legalacsonyabb kockázata mellett. A klinikai vizsgálatok csupán néhány gyógyszerről mutatták ki, hogy kedvezően hathatnak az OA kórlefolyására, ezek közé tartozik a kondroitin-szulfát (CS) és a glukózamin. A korábbi tanulmányok hagyományos röntgenvizsgálattal értékelték az OA kórlefolyására ható gyógyszereket (DMOAD-okat). Ezzel az eljárással azonban csupán közvetett módon ítélték meg az ízületi porc állapota. A MRI fejlődése lehetővé teszi a porc vastagságának, térfogatának, továbbá a subchondrális csontban, a meniscusokban, és a synoviumban lezajló változásoknak megbízható értékelését.

A glukózaminoglikánok közé tartozó CS az ízületi porc fontos összetevője. Az osteoarthritiszes ízület szövetében módosítja a chondrocyták pusztulásának folyamatát, javítja az extracelluláris porcmátrix anabolikus/katabolikus folyamatainak egyensúlyát, visszaszorít egyes gyulladáskeltő és katabolikus faktorokat, továbbá mérsékli a subchondrális csontban lévő osteoblastok csontbontó aktivitását. Ezen felül a CS bizonyítottan enyhíti a csontfájdalmat, és szignifikánsan lassítja az ízületi rés beszűkülésének ütemét.

Ebben a vizsgálatban primer térdízületi OA-ben MRI-vel követték a CS porcvesztésre kifejtett hatását, továbbá a kezelés subchondrális csontelváltozásokra és a synovitis súlyosságára kifejtett hatásait is értékelték.

Betegek és módszerek

Multicentrikus, randomizált, kettősvak, placebo kontrollos tanulmányt végeztek. A kettősvak vizsgálati szakasz időtartama 6 hónap volt; ezt követően mindkét csoport CS kezelésben részesült nyílt vizsgálati feltételek között, további 6 hónapon át. A második vizsgálati szakaszra elsősorban azért került sor, hogy további adatokat nyerjenek a CS szerkezeti elváltozásokra kifejtett hatásairól. A vizsgálat az ízületi belhártya, a porc, és a subchondrális csontállomány legfontosabb szerkezeti változásaira (elsődleges végpontok), továbbá a fájdalomintenzitásra (járulékos végpont) összpontosított

Mindkét nemből 70, 40-80 éves beteget toboroztak kanadai reumatológiai szakrendelőkben. Az ACR (American College of Rheumatology) kritériumai alapján kórismézett primer térdízület osteoarthritisben szenvedő betegeket választottak be a vizsgálatba. Szigorú kizárási feltételeket alkalmaztak.

A betegeket random besorolás alapján naponta egyszer, 800 mg dózisban adott CS-tal vagy placebóval kezelték az első 6 hónapos, kettősvak vizsgálati szakaszban. Ez után 6 hónapos nyílt vizsgálati szakasz következett, melynek során mind a két csoport naponta 1×800 mg CS-t szedett. Az arthrosis kezelésére a vizsgálat kezdetekor alkalmazott kezelést és a nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok) alkalmazását változtatás nélkül folytatták, ha a beteg ezt kívánta. Mentő gyógyszerként naponta legfeljebb 3 g paracetamol bevételét engedélyezték.

Az együttműködési indexet a gyógyszerkiadás dátuma és a megmaradt gyógyszer visszaadása között eltelt időszakban biztosan bevett adagok százalékarányaként számították ki. A 75% összesített együttműködési index a vizsgálat folytatásának feltétele volt.

A vizsgálat menete. A kezelést megelőző felmérő MRI vizsgálat előtt 7-14 nappal fizikális vizsgálatallal ellenőrizték az ízületi duzzanatot és folyadékgyülem fennállását, röntgen- és laboratóriumi vizsgálatokat végeztek. A 3., 6., és 12. hónapban ellenőrző fizikális vizsgálatra került sor. Az ízületi fájdalmat, funkciót, és merevséget a vizsgálat kezdetekor, majd 1, 3, 6, és 12 hónap elteltével értékelték a WOMAC kérdőív, illetve a fájdalom esetében VAS segítségével. A panaszok befolyását az életminőségre SF-36 (Short Form 36 – General Health) kérdőívvel mérték fel

A térdízület MRI vizsgálata. MRI képalkotásra a vizsgálat kezdetekor, majd a 6. és a 12. hónapban került sor, 1,5 T készülékkel standard térd-tekercs alkalmazásával. A porc térfogatát számítógépes szoftverrel mérték. A térfogat időarányos változását a teljes térdízületre (condylusok és tibia-platók) és annak alrégióira is kiszámították. A synovitis kiterjedésének meghatározásához négy kitértetett régióban milliméterben mérték az ízületi belhártya vastagságát. A subchondrális csont elváltozásait a porc felszín értékelésére használt MRI szekvenciákon

elemezték. Ezt a térdízület egészére és alrégióira vonatkozóan egyaránt felmérték.

Eredmények

A kettősvak vizsgálati szakaszt a 70 beteg közül 62 beteg (88,6%) fejezte be. A nyílt vizsgálat szakaszba 58-an léptek tovább és azt 54-en (98,1%) fejezték be. A mindkét vizsgálati szakaszt befejezett betegek száma 54 volt (78%). A betegek kezelés előtti jellemzői hasonló eloszlásúak voltak a két csoportban.

Porctérfogat. A CS csoportban a placebo csoporthoz képest szignifikánsan mérséklődött a porctérfogat csökkenése – ez a 6. hónapban már a teljes térdízületben észlelhető volt ($p=0,030$) és kitartott a 12. hónapig ($p=0,021$). A laterális ízületi rekeszben hasonlóképpen szignifikáns változást észleltek mind a 6., mind a 12. hónapban ($p=0,015$ és $p=0,004$) és ugyanez érvényes a tibia-platókra is ($p=0,002$ és $p=0,0017$). Ráadásul, a laterális és a mediális tibia-plató porcfogyásának csökkenése a 6. hónapban statisztikailag szignifikáns ($p=0,018$ és $p=0,016$), míg a 12. hónapban tendenciaszintű volt ($p=0,068$ és $p=0,052$). A laterális condylus porcállományának fogyatkozása úgyszintén tendenciaszinten ($p=0,062$) csökkent a 6. hónapban, a 12. hónapra azonban statisztikailag szignifikánssá vált ($p=0,006$).

A subchondrális csont tekintetében a 6. hónapban nem volt különbség a két csoport között. A 12. hónapra a CS csoport előnyét jelző tendencia mutatkozott a térdízület egészére ($p=0,062$) vonatkozóan, továbbá szignifikáns különbséget találtak a laterális rekeszre ($p=0,035$) és a laterális condylusra vonatkozóan ($p=0,044$).

Synovitis. A kettősvak vizsgálati szakaszban sem a synovium egészének átlagos vastagság-csökkenését, sem az ízületi folyadékgyülemtől szenvedő betegek százalékarányát tekintve nem volt különbség a két csoport között.

Klinikai tünetek. A VAS skálával és WOMAC kérdőívvel felmért panaszok, továbbá az életminőség tekintetében egyik értékeléskor sem volt szignifikáns különbség a vizsgálat során. A nem súlyos nemkívánatos események egyenlően oszlottak meg a két csoport között.

Megbeszélés

Ebben a vizsgálatban a szerzők kvantitatív MRI vizsgálattal bizonyították, hogy a CS már 6 hónapos kezelés után védő hatást fejt ki az OA-s betegek térdízületének szerkezetére, azaz DMOAD-szerű hatást fejt ki. A porcvésztes laterális tibiofemorális rekeszben észlelt, kifejezett csökkenésén kívül a subchondrális csont oedemája is mérséklődött.

A pozitív megállapítások összhangban állnak röntgen-sugaras vizsgálatokkal, miszerint a CS hatásosan mérsékli az ízületi rés beszűkülését. A vizsgálat azon megállapítása, hogy rövidebb idő (6 hónap) is elegendő szigni-

fikáns különbség kialakulásához, a MRI fölényét bizonyítja az ilyen jellegű vizsgálatok során. MRI-vel megbízhatóan és kvantitatívan értékelhető az ízületi porc térfogata és annak változásai.

A CS kezelés 6 hónap alatt szignifikánsan mérsékelte az ízületi porc térfogatának csökkenését a teljes térdízületben és legfőképpen a laterális tibiofemorális rekeszben, valamint a tibia-platókon. A röntgen vizsgálatokkal a CS védő hatását mindenekelőtt a mediális kompartmentben mutatták ki. Ez a vizsgálati metodikával függ össze, mivel csak a mediálisan mérték az ízületi rés tágasságát.

Számos feltételezés kínálkozik annak magyarázatául, hogy a CS kezelés kedvező hatása miért elsősorban a laterális ízületi rekeszben érvényesül: 1. a laterális rekesz elváltozásai általában kevésbé súlyosak, mint a mediálisan kialakuló és ezért nagyobb mértékben reagálhatnak a kezelésre; 2. lehetséges, hogy a CS hatása csak a kezelés későbbi szakaszában (például 2 év után) érvényesül a mediális rekeszben. A gyógyszer trochleáris felszínen kifejtett, nem szignifikáns hatása azt is tükrözheti, hogy a femoropatelláris rekesz biomechanikai sajátosságai különböznek az ízület többi porcfelületétől. A porctérfogat csökkenésének a CS csoportban mért szignifikáns mérséklődése a nyílt elrendezésű vizsgálat végéig megmaradt. A CS ugyanazokban az anatómiai régiókban hatásosan csökkentette mind a subchondrális csont elváltozásait, mind a porcvésztest, azonban a subchondrális oedema mérséklődése csak a nyílt vizsgálati szakaszban mutatkozott. Ez amellet szólhat, hogy a subchondrális oedema a porcpusztulás következménye lehet és ennél fogva a porcelváltozások visszaszorítása a subchondrális elváltozások javulásához vezethet. Azt is kimutatták, hogy a CS önmagában nem csökkentette az ízületi belhártya vastagságát.

A placebo és a CS csoport között a klinikai tünetek tekintetében nem volt különbség. Ennek a mentő gyógyszer (paracetamol), valamint a NSAID-ok alkalmazása lehet a magyarázata – ez ugyanis elfedhette a CS kedvező tüneti hatását. Az is lehetséges, hogy a CS szerkezeti jellemzőket befolyásoló hatása csak hosszabb kezelés után mutatkozik meg, ez azonban csak hosszú távú vizsgálattal lenne igazolható. A CS biztonságossága a korábbi beszámolókkal összhangban kitűnő volt.

Következtetések

Kvantitatív MRI vizsgálatokkal igazolható, hogy térdízületi osteoarthritisben a kondroitin-szulfát a porc térfogatának fogyatkozását és az ehhez társuló csontvelő elváltozásokat már 6 hónapos kezelés után szignifikánsan mérsékli. Ezek a megállapítások a CS ízületi szerkezet épségét megóvó hatását tükrözik, és új in vivo adatokat szolgáltatnak a szer OA-ben érvényesülő hatásmechanizmusáról.

Forgács Sándor dr.

Dr. Szekanez Zoltán kommentárja

Az arthrosis kezelése a közelmúltig döntően fájdalomcsillapítók és gyulladásgátlók alkalmazásán illetve nem gyógyszeres kezeléseken alapult. Már régóta felmerült olyan betegségmódosító „bázisterápia” szükségessége, mint rheumatoid arthritisen. Az első vonalban a porcpótlás lehetősége merült fel, elsősorban kondroitin szulfáttal (CS) és glukózámmal. Az évek folyamán számos klinikai vizsgálat történt mindkét szerrel.

A rendelkezésre álló irodalom alapján a chondroprotectio helyzete meglehetősen ellentmondásos volt. Ezt a közelmúltban megjelent, nagy klinikai vizsgálatok metaanalízisén és kritikus elemzéseken alapuló tanulmányok is alátámasztották (1). Az ellentmondásosság hátterében az állt, hogy amíg különböző kézpalkotó módszerekkel, pl. az ízületi rés tágasságának meghatározásával mindkét molekula esetében sikerült igazolni a struktúra megőrzését (2-4), addig a klinikai eredmények, pl. a fájdalomcsökkentés tekintetében az adatok erősen ellentmondóak voltak. Mindenesetre számos vizsgálat igazolta a chondroprotektív fájdalomra gyakorolt kedvező hatását, miközben javult a WOMAC funkcionális index is (2, 5, 6). A CS javítja az életminőséget is és valószínűleg költséghatékony is (5, 7). Összességében azt a konklúziót is le lehetett vonni, ami végül is logikus, hogy a súlyosabb térd arthrosisban gyakorlatilag az eredmények negatívak, és inkább enyhe-középsúlyos arthrosisban várható siker a chondroprotektívól (6, 8).

Mindezen ellentmondások feloldásához adalék lehet egy megfelelően tervezett, a strukturális változásokat jobban elemző klinikai vizsgálat. Mint említettük, voltak már az ízületi rés szűkületet mérő radiológiai vizsgálatok (2, 4). A néhány mm-es ízületi rés változására azonban talán nem a hagyományos röntgenvizsgálat a legalkalmasabb, mellyel a kisebb változásokat nem lehet egyértelműen követni. Ezért jelenthet áttörést Wildi és mtsai (9) fent részletesen bemutatott vizsgálata, melyben 6 hónapos CS kezelés hatását MRI technikával vizsgálták, különös tekintettel a subchondralis csontvelő és a porctérfogat változásaira. A bevont 70 térdarthrosisos betegből 54-en fejezték be mindkét vizsgálati szakaszt. A vizsgálat korrekt, multicentrikus, kettősvak, placebo kontrollos tanulmány volt. A betegek vagy napi 800 mg CS-t vagy placebot kaptak 6 hónapig, amit újabb 6 hónapos nyílt szakasz követett, amikor is már minden beteg CS-t kapott. Az eredmények meggyőzőek voltak: a CS lelassította a porctérfogat fogyását a teljes térdízületben és a lateralis kompartmentben is. A csontvelő-pontszám tekintetében 6 hónapnál még nem volt szignifikáns a különbség, de 12 hónap után a lateralis kompartmentben és a lateralis condylusban már szignifikáns javulás mutatkozott. A fájdalom (VAS skálával mérve), a funkció (WOMAC) és az életminőség (SF-36) nem különbözött a CS-tal illetve placeboval kezelt csoportban.

Összességében tehát ez a tanulmány összecsengett azon korábbiakkal, amelyek szöveti szinten a CS terápia kedvező strukturális hatásait igazolják, amelyhez valószínűleg fájdalomcsillapító és funkciójavító hatás is társulhat. A kedvező változások elsősorban a lateralis kompartmentben jelentkeznek, ahol az elváltozások általában kevésbé súlyosak, mint a mediálisban. Ez is alátámasztja, hogy a CS terápiának elsősorban enyhe és középsúlyos térd OA kezelésében van helye.

Irodalom

1. Hochberg MC. Nutritional supplements for knee osteoarthritis—still no resolution. *N Engl J Med* 2006;354(8):858-60.
2. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002;162(18):2113-23.
3. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2010;30(3):357-63.
4. Hochberg MC. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18 Suppl 1:S28-31.
5. Moller I, Perez M, Monfort J, et al. Effectiveness of chondroitin sulphate in patients with concomitant knee osteoarthritis and psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18 Suppl 1:S32-40.
6. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, et al. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis Rheum* 2008;58(10):3183-91.
7. Bruyere O, Scholtissen S, Neuprez A, et al. Impact of chondroitin sulphate on health utility in patients with knee osteoarthritis: towards economic analysis. *J Med Econ* 2009;12(4):356-60.
8. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354(8):795-808.
9. Wildi LM, Raynauld JP, Martel-Pelletier J, et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6):982-9.