

Miroslaw Jablonski

Leki dostawowe
w osteoartrozie

Definicja klinicznego zespołu zmian zniekształcających stawów (OA)

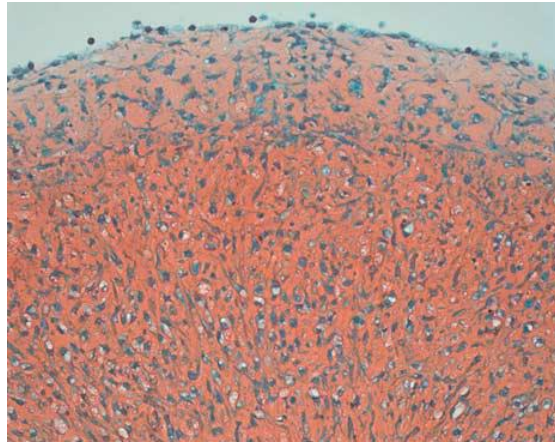
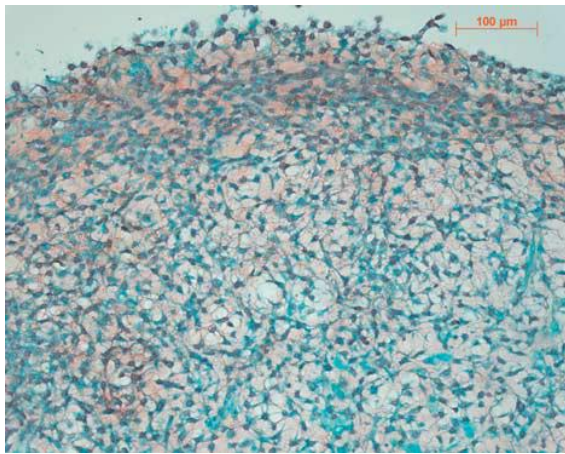
- Ból stawowy
- Dysfunkcja
- Postępujący ubytek chrząstki z towarzyszącymi procesami naprawczymi
- Zmiana kształtu końców stawowych
- Odczyn kości podchrzęstnej (sklerotyzacja, osteofity, pseudo-torbiele)

Naturalny przebieg choroby

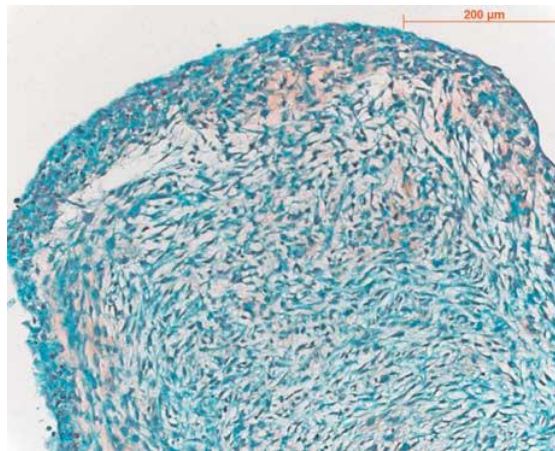
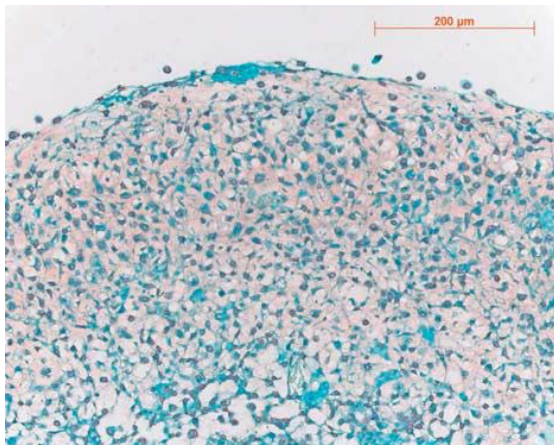
- Zwykle objawowy i postępujący z upływem lat
- Przeciętnie 40% pacjentów cierpi z powodu nasilających się objawów dysfunkcji
- Czy wczesne leczenie może zatrzymać lub spowolnić postęp choroby?

Czynniki niekorzystne

- Zwiększone naciski jednostkowe na chrząstkę stawową
- Mechanizm obciążeń połączonych z ruchem skrętnym
- Wiek



wiek 30 lat



wiek 60 lat

**Age related changes in human articular chondrocyte yield,
proliferation and post-expansion chondrogenic capacity**

Andrea Barbero PhD[†], Shawn Grogan PhD[‡], Dirk Schafer MD[†],
Michael Heberer MD[†], Pierre Mainil-Varlet MD PhD[‡] and Ivan Martin
PhD^{†*}

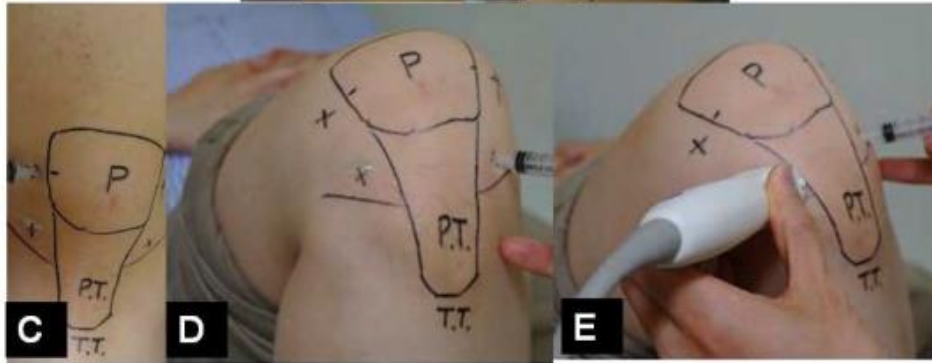
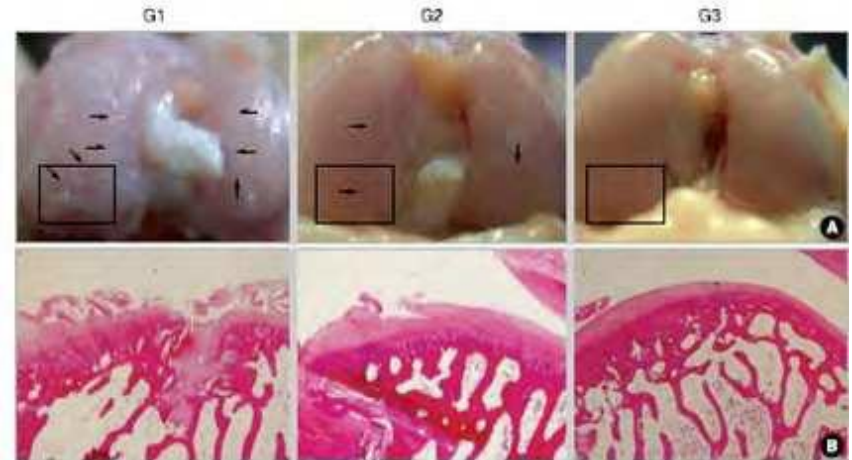
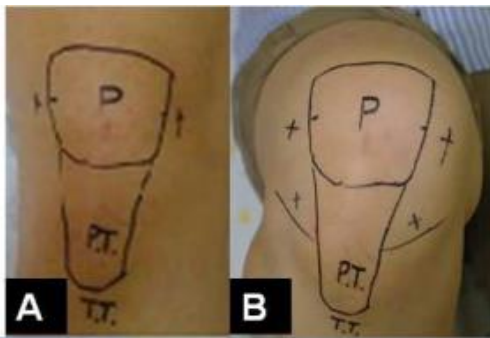
[†]Departments of Surgery and of Research, University Hospital, Basel,
Switzerland

[‡]Osteoarticular Research Group, Institute of Pathology, University of
Bern, Bern, Switzerland

OsteoArthritis and Cartilage (2004) 12, 476

(c.d.) Czynniki niekorzystne

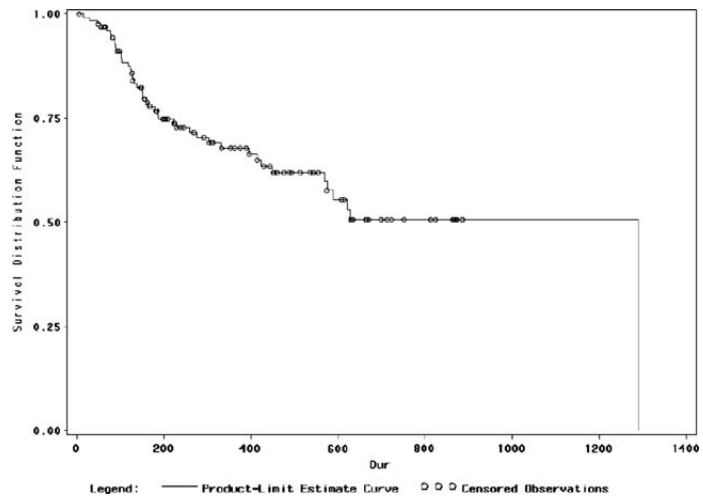
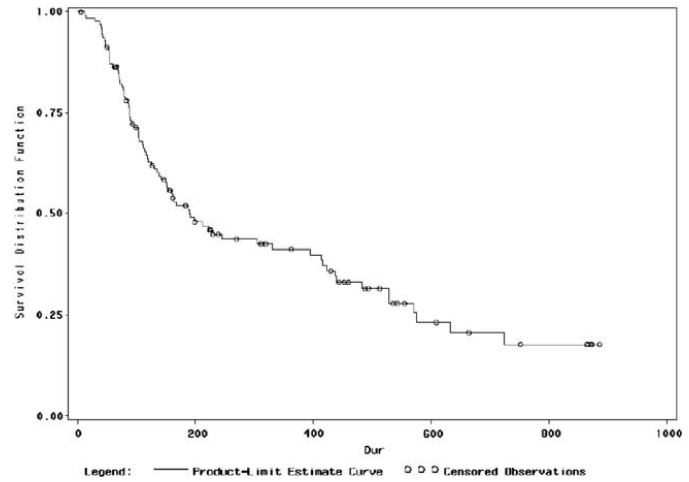
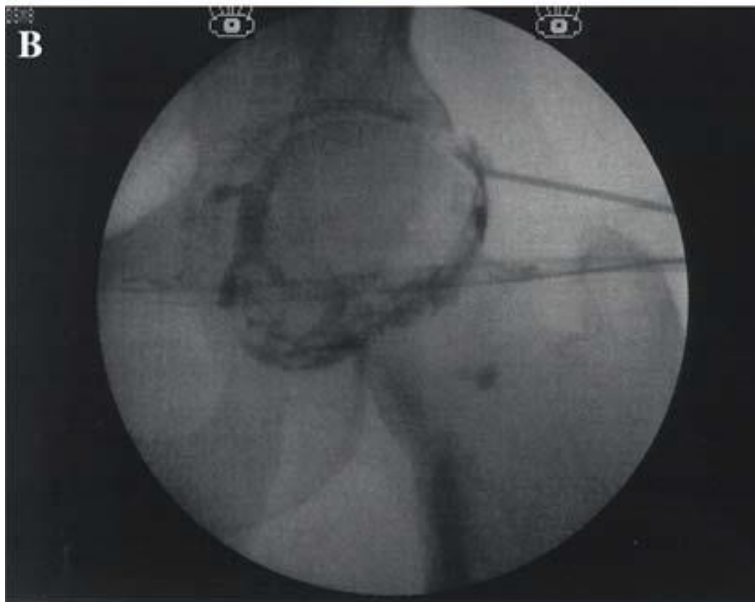
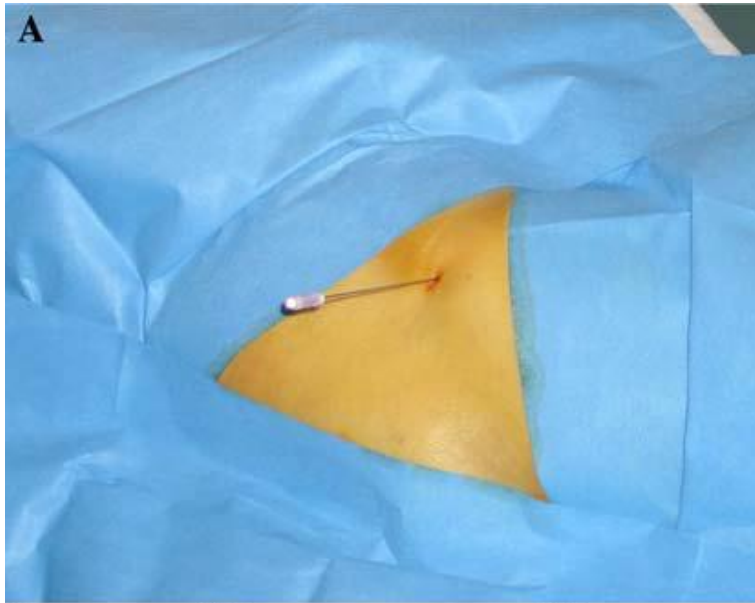
- Powtarzające się urazy („kumulacja”)
- Uszkodzenia „ostre” powierzchni stawowych
- Przewlekła niestabilność stawu
- Zespół Ehlers-Danlos’a
- Niezborność stawu (pourazowa, rozwojowa, wskutek zaburzeń ukrwienia)
- Stawy Charcot’a
- Otyłość



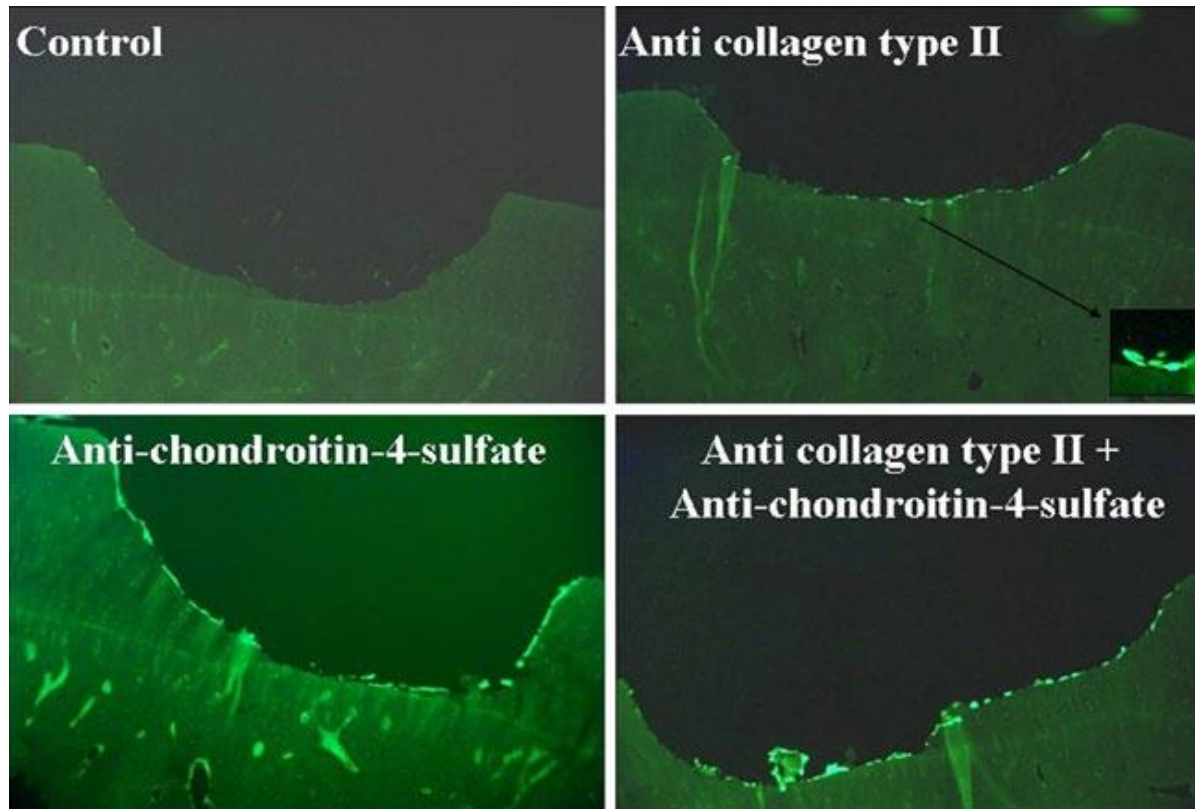
Intra-Articular Injections for the Treatment of Osteoarthritis: Focus on the Clinical Use of Several Regimens

Dong Rak Kwon and Gi Young Park

Departments of Rehabilitation Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, South Korea



Viscosupplementation in the hip: evaluation of hyaluronic acid formulations
M. P. J. van den Bekerom · B. Rys · M. Mulier
 Arch Orthop Trauma Surg (2008) 128:275–280



HSS OSTEOARTHRITIS SYMPOSIUM: FRONTIERS IN OA

Stem Cells in Osteoarthritis

Victor M. Goldberg, MD

Published online: 24 January 2012

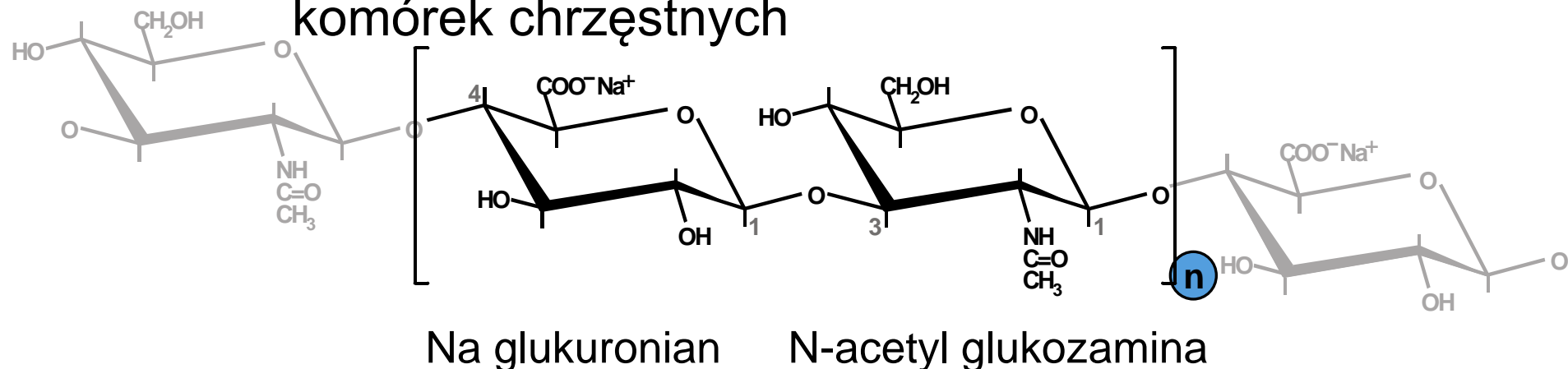
Kwas hialuronowy – polisacharyd

Hyaluronic Acid (HA)

Fizjologiczny składnik mazi stawowej i chrząstki szklistej oraz innych tkanek łącznych.

W zdrowych stawach pełni następujące role:

- Składowa lepko-sprężysta mazi stawowej (zadanie buforujące obciążenia i poślizgowe)
- Utrzymuje homeostazę komórkową stawu
- Wpływa na odżywcze i wydzielnicze czynności komórek chrzęstnych

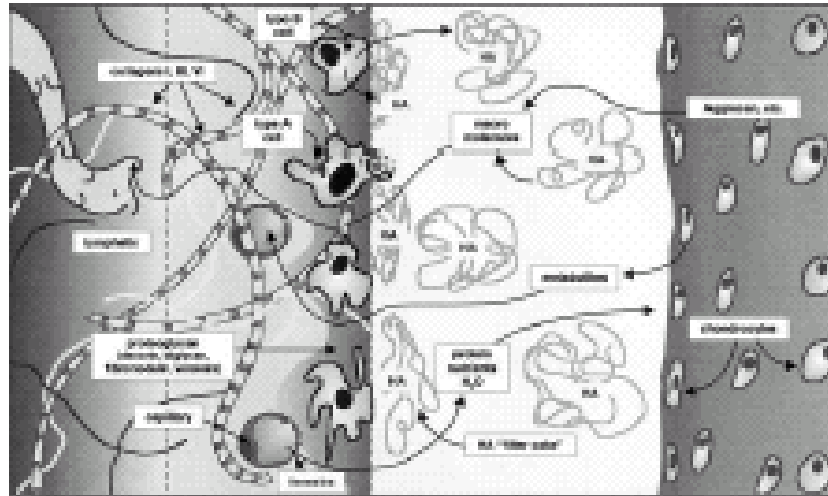


Charakterystyka kwasu hialuronowego

- Ciężar cząsteczkowy
 - Niski - 0,5 – 0,7 mln daltonów
 - Wysoki – >0,7 mln daltonów
 - Dodatkowe wiązania krzyżowe - do 6 mln dalt.
- Pozyskiwanie
 - Grzebienie kogucie
 - Techniki biologii molekularnej

?

- Niejasny mechanizm, działania



- HA wiąże się receptorowo skutkując zmianą syntezy macierzy chrząstki, odczucia bólu i cytoprotekcją

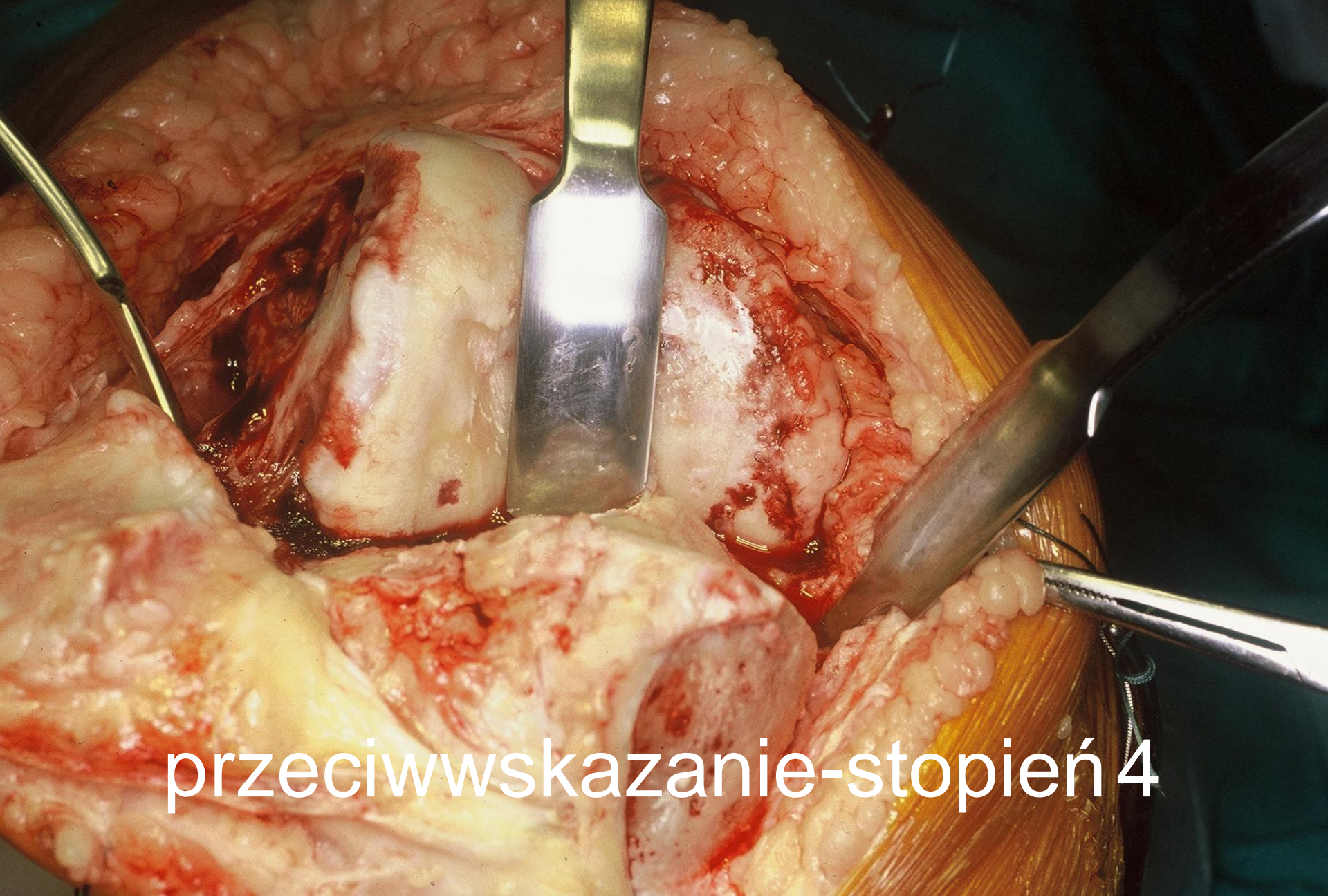
Wskazania

- Klasyfikacja Kellgrena & Lawrence'a

Stopnie 1-3

przeciwwskazanie-stopień 4





przeciwwskazanie-stopień 4

Opinie pacjentów

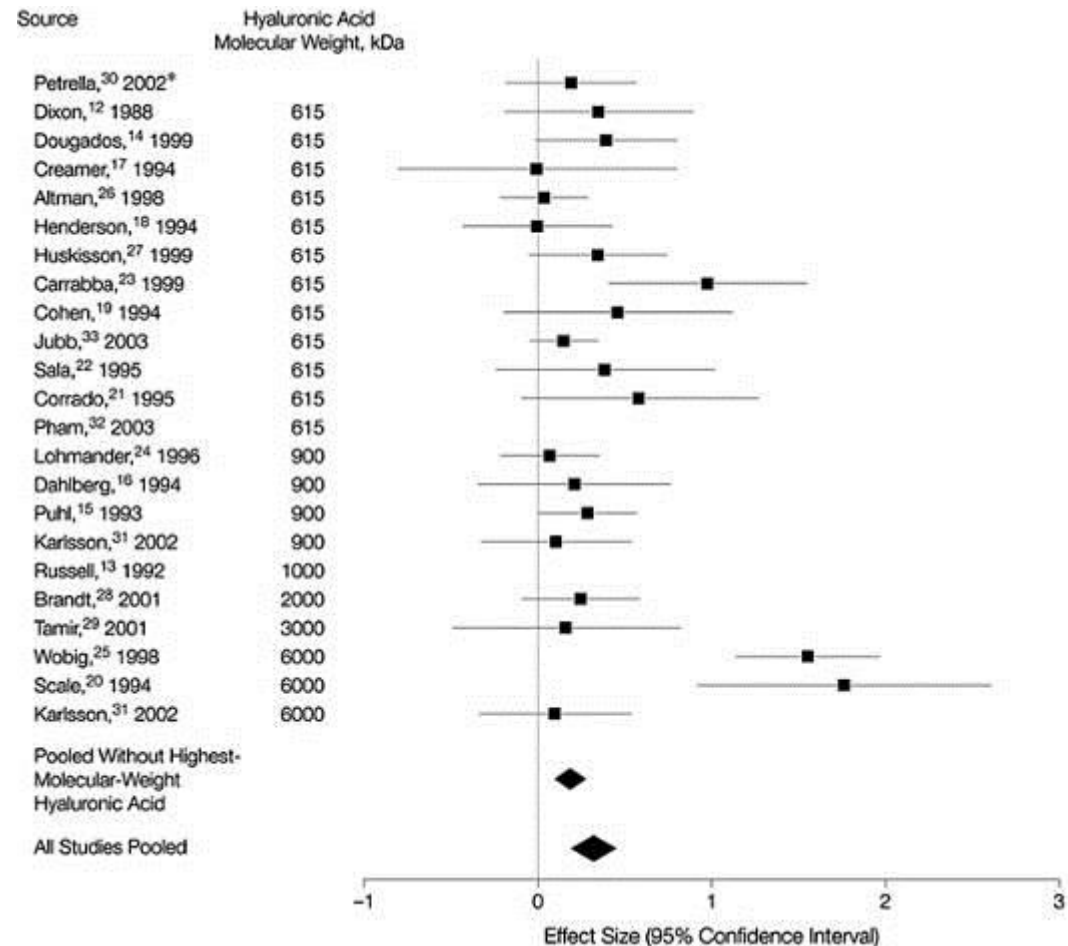
- Zmniejszenie dolegliwości
 - Poprawa ruchu
 - Większy dystans marszu
 - Większa zdolność do pracy
-
- Uciążliwość wstrzyknień
 - Życzenie dłuższego okresu poprawy

Czy działa?

- Zatwierdzone przez FDA (1996; 2009[1x])
- Poprawa subiektywna
- Liczne badania kliniczne
- 3 metanalizy

Journal of the American Medical Association 2003

- Grace Lo et al.
 - 23 publikacje spełniają kryteria „good clinical practice””



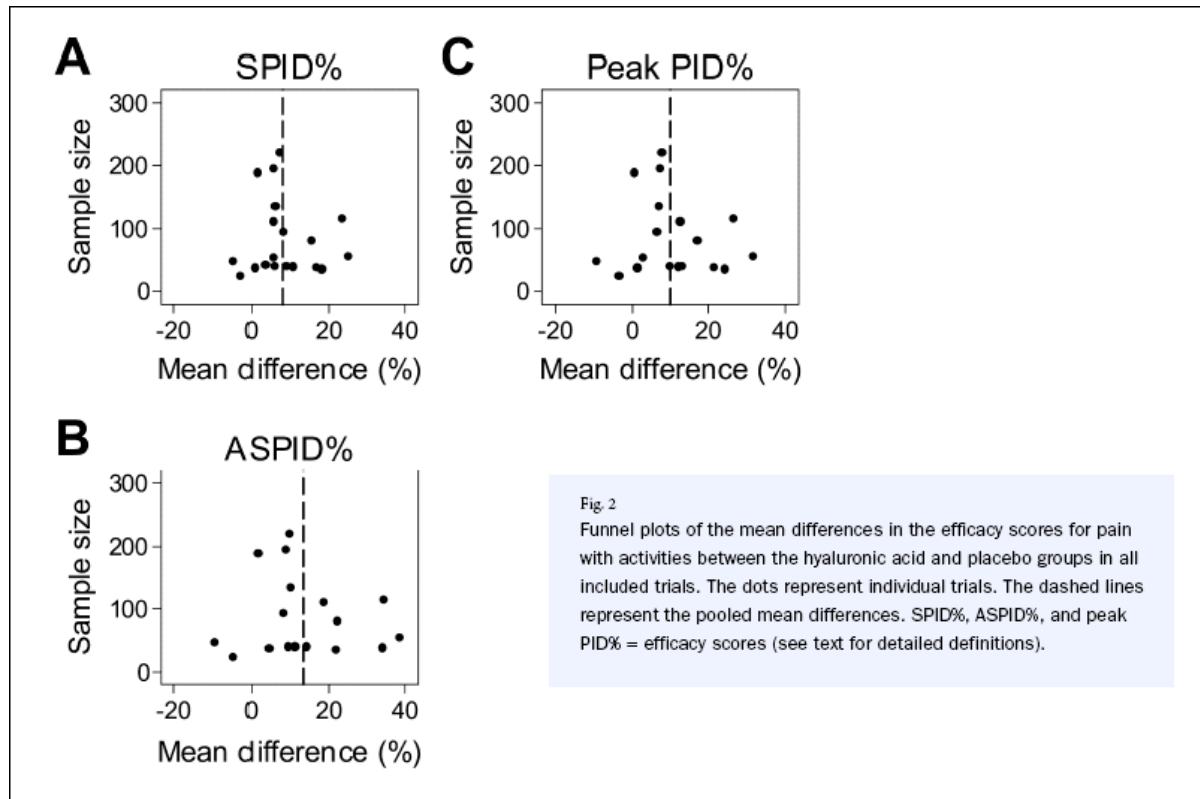
Canadian Family Physician 2004

- Aggrawal et al.
 - 13 publikacji
 - Wniosek: ...HA jest skutecznym lekiem w zmianach zniekształcających kolana...
...działa wolniej lecz wydaje się dłużej niż dostawowe glikokortykosteroidy...

Aggrawal A, Sempowski IP. Hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis – systematic review of the literature. Can Fam Physician 2004;50:249-256

AM Journal of Bone & Joint Surgery 2004

- Wang et al.
 - analiza 20 publikacji



- Wang et al. JBJS-A 2004

Wniosek:

„Ta meta-analiza potwierdza skuteczność leczniczą i bezpieczeństwo dostawowych wstrzyknień HA w leczeniu zmian zniekształcających.”

Uprzednie zalecenia Aetna (2009) dla wiskosuplementacji

- Udokumentowane objawowe zmiany zniekształcające stawu kolanowego
- Ból zakłócający wydolność
- nieskuteczne leczenie zachowawcze, farmakologiczne (NPLZ), p-bólowe ogólne i w maściach przez przynajmniej 3 miesiące lub brak tolerancji takiego leczenia

(c.d.) Zalecenia Aetna dla wiskosuplementacji

- Brak skuteczności usunięcia wysięku i leczenia dostawowymi wstrzyknięciami glikortykosteroidów
- Innego rodzaju niż z powodu zmian zniekształcających pochodzenie bólu
- Brak przeciwwskazań do takiego leczenia (zakażenie, zaburzenia krzepnięcia)

Clinical Policy Bulletin: Viscosupplementation for Osteoarthritis;
effective 2009

(c.d.) Zalecenia Aetna dla powtórnej wiskosuplementacji

- Przerwa 3 miesięczna
- Wyraźnie udokumentowana poprawa po poprzednim leczeniu
- Zmniejszenie dawek leków p-bólowych w okresie przerwy

Clinical Policy Bulletin: Viscosupplementation for Osteoarthritis;
effective 2009

Podawanie

- Usunięcie wysięku
- 3 – 5 wstrzyknień 1x tygodniowo
- Pojedyncze wstrzyknięcie
- Okres poprawy – około pół roku
- Nie łączyć z glikortykosteroidami i.a.(?)

Wyniki badań klinicznych skuteczności wiskosuplementacji

- 65-75% dobrych i bardzo dobrych
- Mimo to niewielka poprawa
- Pogorszenie po placebo u osób aktywnych
- Zwykle bezpieczne – objawy podrażnień i uczulenia po „ptasich” HA

Wstrzyknięcia glikortykosteroidów

- Przejściowa subiektywna poprawa
- Pojedyncze może być uzasadnione ostrą fazą zapalną
- Przeciwwskazane – wzrost zagrożenia zakażeniem ?!

Conclusions

The following conclusions were drawn based on the results of this prospective randomized study. Both Na-HA and CS intra-articular injection therapies in patients with OA exerted favorable clinical effects. **Considering the results of the measurement of biomarkers, compared with CS injection therapy Na-HA injection therapy may exert protective effects on the articular cartilage by increasing the HA concentration in synovial fluid as well as inhibitory effects on the catabolism of articular cartilage by reducing the MMP-9 concentration.**

The authors did not receive and will not receive only benefits or funding from any commercial party related directly or indirectly to the subject of this article.

Original article

Clinical and biochemical characteristics after intra-articular injection for the treatment of osteoarthritis of the knee: prospective randomized study of sodium hyaluronate and corticosteroid

MASAKI SHIMIZU¹, HIROSHI HIGUCHI², KENJI TAKAGISHI¹, TETSUYA SHINOZAKI¹, and TSUTOMU KOBAYASHI¹

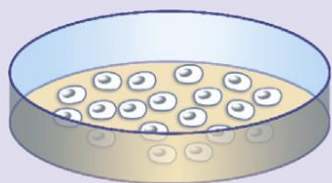
¹ Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medicine, Gunma University, 3-39-15 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511,

Japan

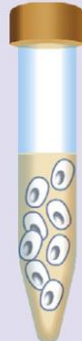
² Department of Orthopaedic Surgery, Asakura Sports Rehabilitation Clinic, Gunma, Japan

J Orthop Sci (2010) 15:51–56

In vitro



Mono-culture (medium with PRP)



Pellet culture (medium with PRP)



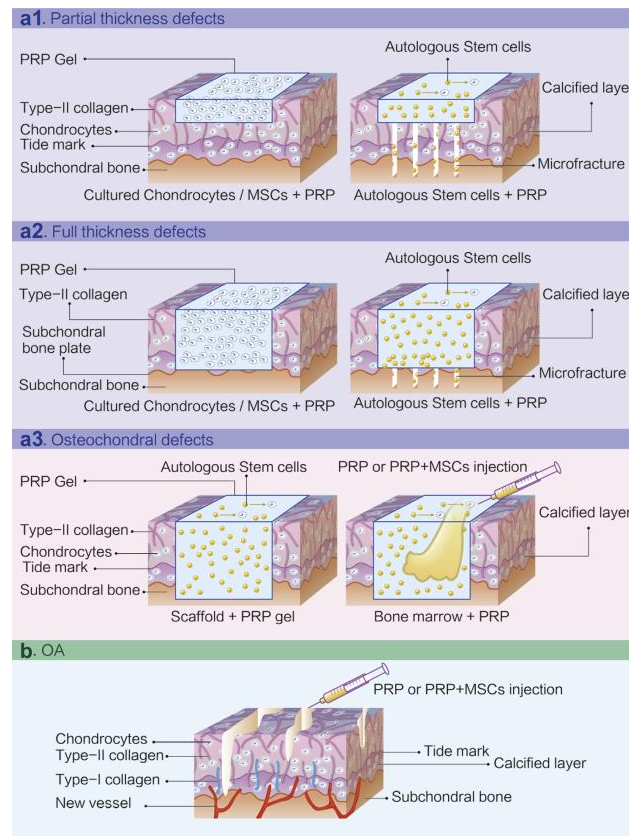
3D-culture (Microsphere or PRP gel)

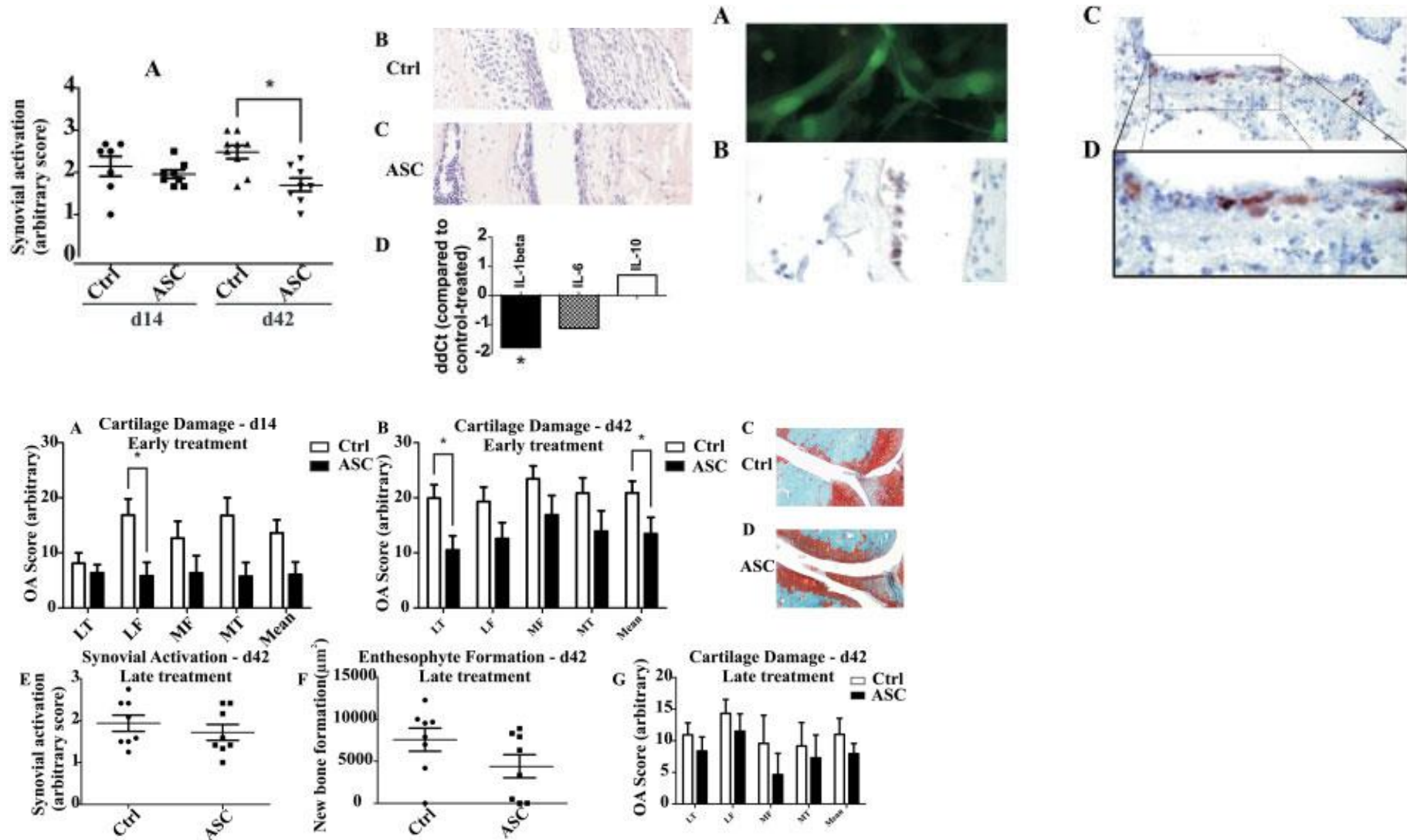
„prolotherapy“

Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis:

a review

Y. Zhu, M. Yuan, H.Y. Meng, A.Y. Wang, Q.Y. Guo, Y. Wang, J. Peng*





Antiinflammatory and Chondroprotective Effects of Intraarticular Injection of Adipose-Derived Stem Cells in Experimental Osteoarthritis

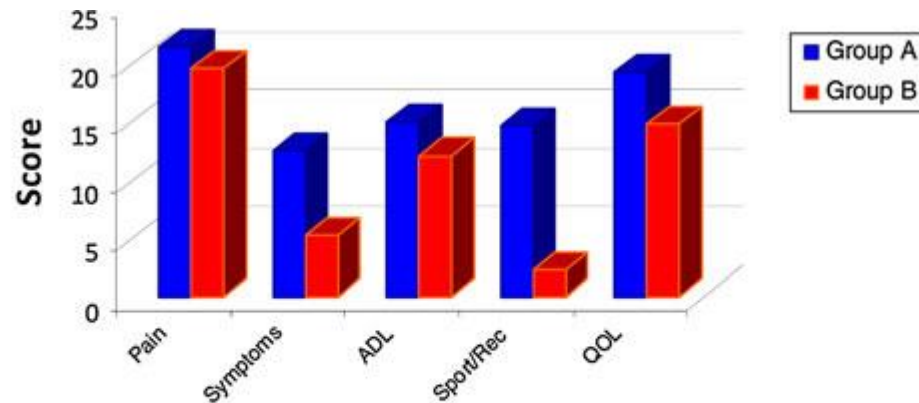
Menno ter Huurne, Rik Schelbergen, Roxane Blattes, Arjen Blom, Wouter de Munter, Lilyanne C. Grevers, Jannik Jeanson, Daniele Noe, Louis Casteilla, Christian Jorgensen, Wim van den Berg and Peter L. E. M. van Lent

ARTHRITIS & RHEUMATISM

Vol. 64, No. 11, November 2012, pp 3604–3613

Efficacy of intra-articular **polynucleotides** in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double-blind clinical trial

Roberto Vanelli • Pietro Costa • Stefano Marco Paolo Rossi • Francesco Benazzo



	Pain		Symptoms		ADL		Sport/Rec		QOL	
	PN	HA	PN	HA	PN	HA	PN	HA	PN	HA
T16 – T0	21.3	19.5	12.4	5.2	14.9	12.0	14.3	3.6	19.1	14.7

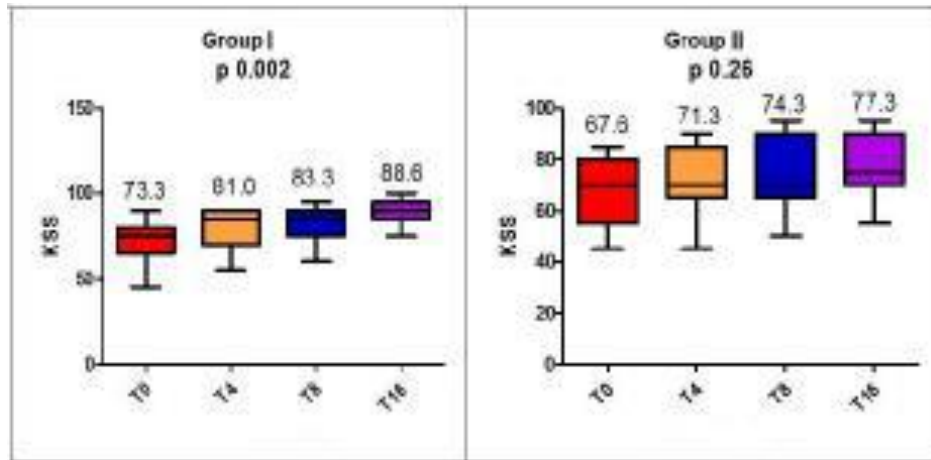
The product under study is a gel consisting of highly purified—natural origin long chain polynucleotides (concentration 20 mg/ml). It is provided in a pre-filled glass syringe with 2 ml of high molecular weight sterile and apyrogenic polynucleotides (batch no. 605553), trade name Turnover Joint and Cndrotide. Polynucleotides are derived from trout fed for human nutrition. The extractive procedure is an original method of Mastelli S.r.l. (Italy). The other group was treated with HA in pre-filled glass syringe with 2 ml of 8 mg/ml hyaluronic acid (Sinovial, batch no. 050727, Laboratoires Genevrier, Sophia Antipolis, France).

Knee Surg Sports Traumatol
Arthrosc (2010) 18:901–907

POLYNUCLEOTIDES VERSUS SODIUM HYALURONATE IN THE LOCAL TREATMENT OF KNEE OSTEOARTHRITIS

ANCUȚA ZAZGYVA¹, ISTVÁN GERGELY², OCTAV MARIUS RUSSU³, CIPRIAN ROMAN⁴, TUDOR SORIN POP⁵

1,4PhD candidate University of Medicine and Pharmacy Tîrgu-Mureș, 2,3,5University of Medicine and Pharmacy Tîrgu-Mureș



We observed significant pain reduction in osteoarthritis patients treated by intra-articular injections of polynucleotides and hyaluronan, with improvement of the values of the used clinical scores (KOOS, KSS). In the case of polynucleotides, the symptomatic and functional improvements were superior to those obtained by treatment with sodium hyaluronate. Therefore, intra-articular polynucleotide injections are a viable alternative in the treatment of early and medium stage knee osteoarthritis.

More recently, the American Academy of Orthopedic Surgeons (2013) concluded that they "cannot recommend using hyaluronic acid for patients with symptomatic osteoarthritis of the knee."

This conclusion was **a strong recommendation**, and was based on a metaanalysis of studies that failed to show a clinically significant benefit from viscosupplementation.

The 2013 AAOS conclusions were more definitive than the previous American Academy of Orthopaedic Surgeons' clinical guideline on the treatment of OA of the knee (2008), which stated that the AAOS can not recommend for or against use of intra-articular HA injections.

Rutjes et al (2012) evaluated the benefits and risks of viscosupplementation for adults with symptomatic knee osteoarthritis. Databases used were MEDLINE (1966 to January 2012), EMBASE (1980 to January 2012), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (1970 to January 2012), and other sources. Trials (1,149 patients) showed an effect size of -0.03 (CI: -0.14 to 0.09).

The authors concluded that the benefit of **viscosupplementation** on pain and function in patients with symptomatic osteoarthritis of the knee is minimal or non-existent. Because of increased risk for serious adverse events and local adverse events, **the administration of these preparations should be discouraged.**

Podsumowanie

- Wstrzyknięcia dostawowe pochodnych, kwasu hialuronowego, glikokortykosteroidów oraz polinukleotydów mogą działać leczniczo
- Zachodzą konkretne wskazania i występują przeciwwskazania do stosowania tego sposobu leczenia
- Dostawowe wstrzyknięcia preparatów płytkowych oraz komórek macierzystych zasługują na uwagę w miejscowym „biologicznym” leczeniu zmian zniekształcających

Dziękuję Państwu za uwagę

oraz przedstawicielom firm CROMA
i Smith@Nephew za udostępnienie części
przedstawionych materiałów