# Osteoartrit Tedavisi: Gelecek neler getirecek?

**Prof. Dr. Reyhan Çeliker**
Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD

# Osteoartrit

- Dünyada en yaygın görülen eklem hastalığıdır.
- En sık kalça ve diz eklemleri tutulur.
- 65 yaş üstünde %40 belirti verir.
- Migrenden sonra en sık kronik ağrı sebebidir.
- Ağrı ve fonksiyon kaybı ile yaşam kalitesini azaltır.

# Tedavi seçenekleri

- Davranışsal yaklaşımlar, fizik tedavi ve egzersiz
- Farmakolojik tedavi
- Semptomatik yavaş etkili ilaçlar
- İntraartiküler, Topikal uygulamalar
- Ortopedik cerrahi
- **Yeni tedavi arayışları devam ediyor.**
- **Hastaların %19'u aldığı tedaviden memnun.**

# Yeni tedavilerde hedef

Ağrıyı kontrol etmek

İnflamasyonu azaltmak

Kemik yapıdaki değişiklikleri ve

Yapısal hasarı önlemek

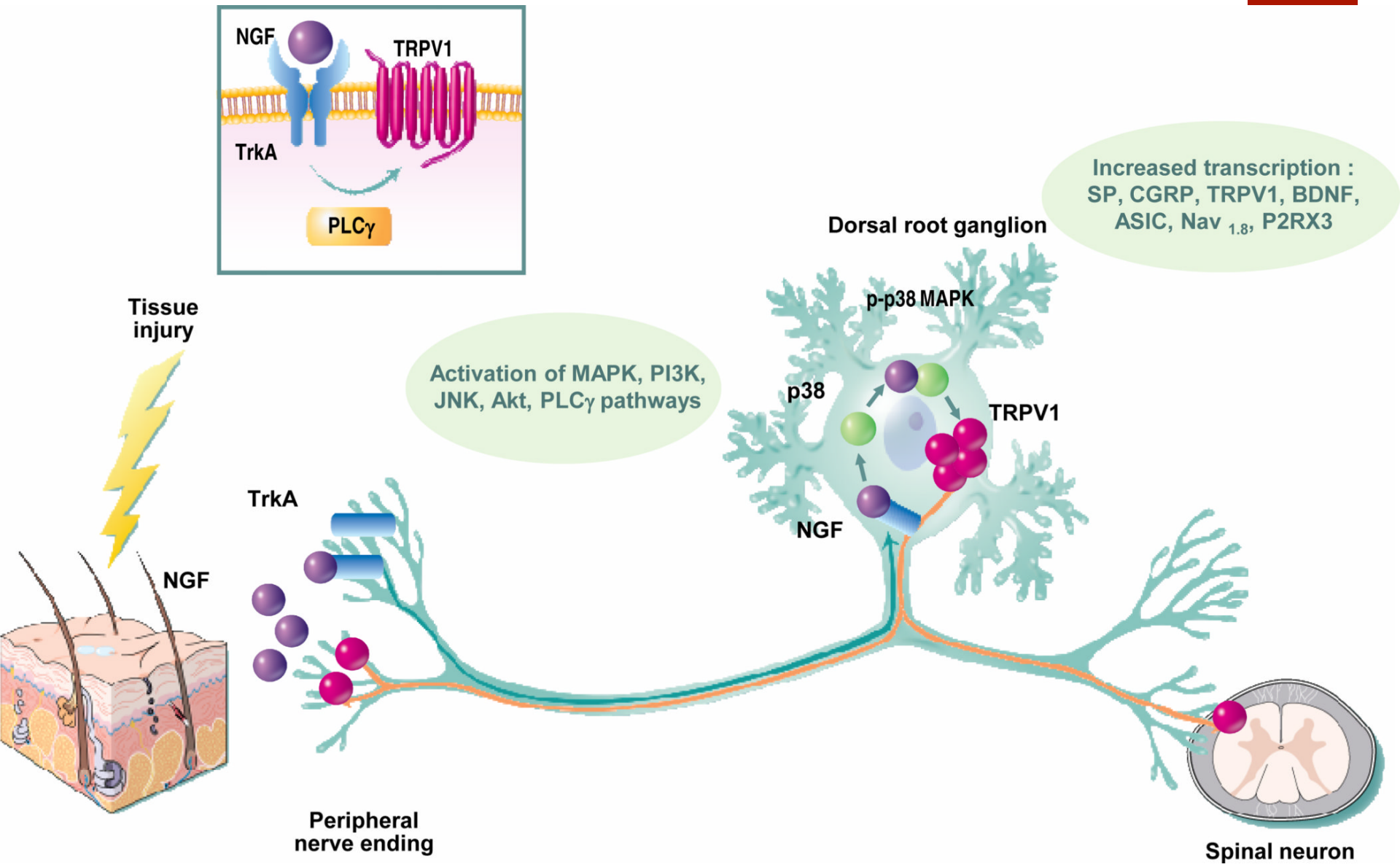
# Ağrı kontrolü

# OA’de ağrı

- OA tüm eklemi ilgilendiren bir sorundur.
- Ağrının **hem nosiseptif, hem inflamatuar, hem nöropatik** tipte olduğu düşünülüyor.
- Ağrı konusunda yürütülen çalışmaların çoğu mevcut ajanların formülleri, dozu ve özgünlüğü ile ilgilidir.
- Tek enjeksiyonluk hiyaluronik asitin geliştirilmiş olması bu tip çalışmaların en iyi örneğidir.

# Nörotropin inhibitörleri

- **Nerve growth faktör (NGF)** inflamasyon ve doku hasarı nedeniyle çeşitli hücrelerden salınır.
- **NGF** substans-P, serotonin ve kalsitonin gen-ilişkili peptid gibi proinflamatuar nöron kaynaklı moleküllere aracılık ederek periferal nosisepsiyonu regüle eder.
- Konjenital ağrıya duyarsızlıkta NGF gen mutasyonu olduğu,
- Kronik baş ağrısı, pankreatit gibi hastalıklarda ise NGF düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.
  - *Age Aging 2013; 42: 272-78.*


NGF
TRPV1
TrkA
PLCγ
Tissue injury
NGF
TrkA
Activation of MAPK, PI3K, JNK, Akt, PLCγ pathways
Dorsal root ganglion
p-p38 MAPK
p38
TRPV1
NGF
Increased transcription : SP, CGRP, TRPV1, BDNF, ASIC, Nav 1.8, P2RX3
Peripheral nerve ending
Spinal neuron

# Nörotropin inhibitörleri

- **NGF inhibitörlerinin** geliştirilmesi kronik ağrı tedavisinde önemli bir gelişme olarak kabul edilir.
- IV **anti-NGF monoklonal ab tanezumab** uygulanan OA hastalarında ağrının belirgin azaldığı gösterilmiş.
- 450 hastalık bir çalışmada diz OA'inde hem ağrı, hem fonksiyon üzerine etkili bulunmuş.


- *Age Aging 2013; 42: 272-78.*
- *N Engl J Med 2010; 363: 1521-31.*

# Nörotropin inhibitörleri

- Ancak beklenmeyen yan etkiler nedeniyle çalışmalar durdurulmuştur.
- Geçici parestezi, ödem ve hızlı progresyon gösteren dejenerasyon görülmüştür.
- Faz III çalışmalarda 16 hasta eklem dejenerasyonunda hızlı ilerleme nedeniyle eklem replasman cerrahisine gitmiştir.


- *New England J Med 2010; 363 (16): 1521-31*
- *Curr Rheumatol Rep 2012; 14(6): 583-8*

# Antidepresan ilaçlar

- **Duloxetine'in** kronik ağrıda kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma var.
- Duloxetine potent bir serotonin ve noradrenalin re-uptake inhibitörüdür. Kronik kas iskelet ağrılarında, bel ağrısında ve OA'te FDA onayı almıştır.
- Parasetamol'den sonraki basamakta önerilmektedir.
- Özellikle 65 yaş üstü, NSAII'ların riskli olduğu grupta tercih edilmektedir.

- *BMC Musculoskeletal Disord 2013; 14(1): 137*

# İyon kanal inhibitörleri

- **Transient reseptör potansiyel vanilloid (TRPv)** aktivasyonu duysal sinirlerin hassasiyetini arttırır.
- İnflamatuar akut faz proteinleri veya bradikinin, serotonin, histamin gibi geç faz mediatörleri ve kapsaisin TRPv1 aktivatörleri arasında sayılabilir.
- **TRPv1 inhibitörleri** ile preklinik OA çalışmaları var.
- Migren ve inflamatuar hiperaljezide etkili bulunmuş, ancak termoregülasyonu bozması nedeniyle çalışmalara ara verilmiştir.

  - *Pain 2008; 136(1-2): 202-10*

# İnflamasyonu azaltmak

# T2 ağırlıklı, yağ baskılı MR’da suprapatellar efüzyon ve tibiofemoral kompartmanda sinovyal kalınlaşma

# Antisitokin tedavi

- IL-1β gibi inflamatuar sitokinlerin OA oluşumundaki rolü nedeniyle antisitokin tedaviler (anti-IL-1, -6, -17, -18, TNFα) denenmiştir.
- Ancak preklinik ve klinik çalışmalarda IL-1 yapım ve aktivitesini inhibe eden ajanlar ile ağrı ve yapısal değişiklikler üzerinde belirgin etki gösterilememiştir.


- *Drugs Aging 2012; 29(5): 343-58.*
- *Drugs Aging 2010; 27(2): 95-115.*

# Antisitokin tedavi

- Küçük gruplarda yapılan açık çalışmalarda anti-TNF-α OA ağrısı üzerine etkili bulunmuştur.
- Adalimumab ile yapılan bir çalışmada ağrıda %20 azalma saptanmıştır.
- Ancak hastalık progresyonuna etki konusunda yeterli veri yoktur.


- *Ann Rheum Dis 2006; 65: 555-6.*
- *Curr Opin Rheumatol 2013; 25(3): 310-6.*

# Metotreksat

- OA'de sinovitin sık olması nedeniyle MTX'ın etkinliği araştırılmış.
- 30 hastada, 24 hafta süre ile, 20 mg/hafta dozunda kullanılmış.
- Ağrı üzerine etkili olduğu sonucuna varılmış.
- Ancak daha geniş serilerde RKÇ lar gereklidir.

- *Rheumatology 2013; 52(5): 888-92.*

# Statinler

- Yaşlı populasyondaki hastalıkları inceleyen Roterdam çalışmasında statinlerin OA üzerine etkisi değerlendirilmiş.
- Statin kullanan grupta diz OA progresyonunun %50 daha az olduğu, buna karşın kalça OA'inde bir fark bulunmadığı saptanmıştır.
- OA patogenezinde lipid metabolizma bozuklukları, vaskuler değişiklikler ve inflamasyonun rolü olduğu ve statinlerin bu yolla etkili olduğu öne sürülmüştür.

- *Ann Rheum Dis 2012; 71: 642-47.*

# Kemik hasarın tamiri

# Yağ baskılı MR, koronal kesitte medial tibiada geniş bir alanda yüksek sinyalli kemik iliği lezyonu

# Zoledronic asit

- 59 hastada yapılan plasebo kontrollü çalışmada Zoledronic asit ile total kemik iliği lezyon alanında ve ağrı skorunda 6. ayda belirgin azalma saptanmıştır.
- Bu çalışma bifosfonatların hem ağrı hem kemik lezyonları üzerine etkili olduğunu düşündürmüştür.

- *Ann Rheum Dis 2012; 71: 1322-8.*

# Risedronate

- Risedronate eklem yüzeyini desteklediği ve kıkırdak sağlığını koruduğu düşüncesi ile çalışılmıştır.
- 15 mg/gün risedronate ile 1 yılda belirtilerde iyileşme ve kıkırdak degradasyon markerı CTX-II de azalma bildirilmiştir.
- Ancak tüm bifosfonatların değerlendirildiği bir metaanalizde ise OA'de etkinliği göstermede verilerin yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır.


- *Plosone 2013; 8(9): Sept 4.*
- *Yonsei Med J 2012; 51(2): 164-70*

# Raloxifene

- Raloxifene'in kıkırdak degradasyonunu azalttığı, kıkırdak hasarını önlediği ve kondrositleri koruduğu öne sürülmüştür.
- Klinik çalışmalarda WOMAC gibi fonksiyonel skalalarda düzelme saptanmıştır.


- *J Biosci 2013; 38(1): 135-47.*
- *J Bone Miner Metab 2010; 28(4): 477-84.*

# Strontium Ranelate

- İnvitro çalışmalarda subkondral kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiği ve kıkırdak matriks yapımını stimule ettiği gösterilmiştir.
- 3 yıl izlemli, 1371 hastalık bir çalışmada 1 ve 2gr/gün SR ve plasebo karşılaştırılmış.
- Her 2 doz ile eklem aralığı ve idrar CTX-II düzeyleri plasebodan farklı bulunmuş,
- Ağrı ve fonksiyonel düzelme 2gr/gün doz ile saptanmıştır.
  - *Ann Rheum Dis 2013; 72: 179.*

# Yapısal hasarın kontrolü

# Plateletten zengin plazma-PRP

- İlk kez 1990'larda biyolojik yapışkan olarak kullanılmıştır.
- Plateletler biyoaktif protein ve büyüme faktörleri içerir.
- Bu faktörler doku tamirini regüle eder ve hücre proliferasyonu, diferansiyasyon, kemotaksis, migrasyon ve ekstraselüler matriks sentezinde rol alırlar.
- Aynı zamanda antiinflamatuar etkisi vardır.
  - *Osteoarthritis Cartilage 2013; Aug 7*

# PRP

- PRP'nin başlıca amacı doğal iyileşmeyi stimule etmek ve platelet kaynaklı faktörleri direkt sorunlu bölgeye göndererek doku rejenerasyonunu hızlandırmaktır.
- Çalışmalarda kullanılan hazırlama yöntemi, hücre içeriği, konsantrasyonu, uygulama protokolleri farklılık gösterdiği için karşılaştırma yapmak zordur.

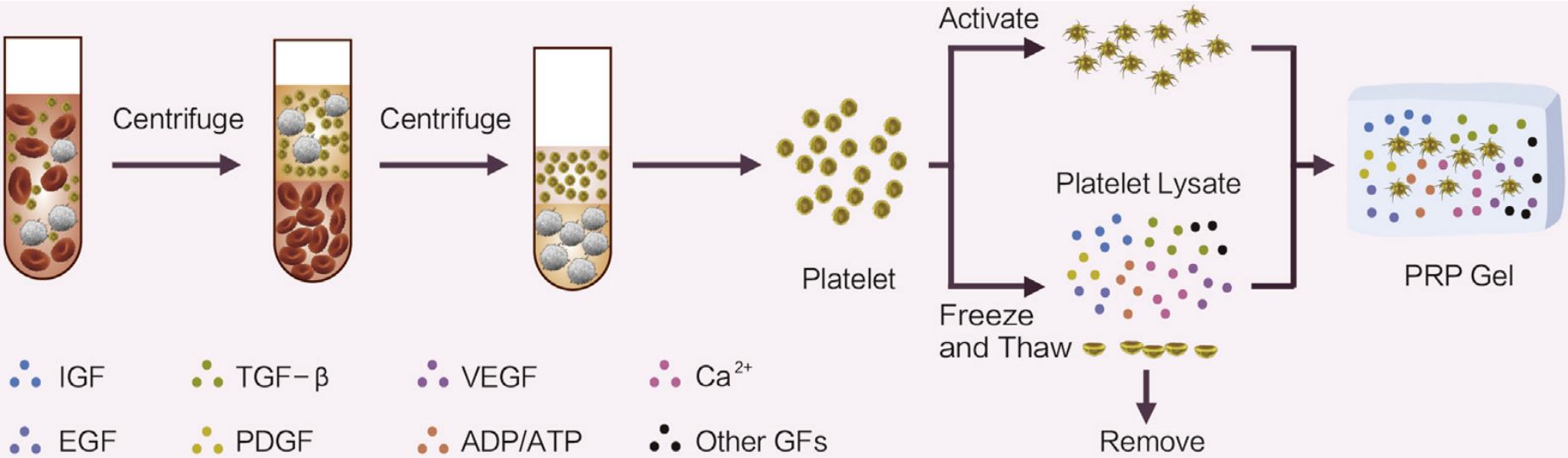

- *Am J Sports Med 2013; 41(2): 356-64.*
- *Osteoarthritis Cartilage 2013; Aug 7*

# PRP

- Hastanın kanı antikoagülan içeren tüpe alındıktan sonra santrifüj edilir ve plateletler konsantre hale getirilir.
- 1 veya 2 basamaklı santrifüj protokolleri vardır.
- Plateletlerin egzojen veya endojen aktivasyonu ile büyüme faktörleri salınır.

- *Osteoarthritis Cartilage 2013; Aug 7*

İki basamaklı santrifüj protokolü: 1. basamakta kırmızı küreler ayrılır, 2. basamakta plateletler konsantre olur. Büyüme faktörleri plateletlerden salınır.



# PRP

- Daha çok erken evre kıkırdak hasarında ve genç hastalarda etkili olduğu düşünülmektedir.
- Plasebodan ve IA hyaluronik asitten daha etkili bulunmuştur.
- Diz OA'i olan hastalarda ağrıyı azalttığı, semptomları düzelttiği ve yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir.


- *Sports Health 2012; 4(1): 162-72.*
- *Am J Sports Med 2013; 41(2): 356-64.*
- *Am J Sports Med 2012; 40(12): 2822-27*

# PRP

- Ciddi bir yan etki bildirilmemiştir, güvenilirdir.
- Diğer IA enjeksiyonlar ile benzer oranlarda enfeksiyon, kanama, morarma, periferal sinir hasarı, lokal anestetik allerjisi olabilir.
- Belirtilerde 2-7 gün süre ile alevlenme olabilir.
- Ancak hastanın yaşına ve cinsine göre platelet sayısı farklılık gösterir ve PRP içinde bulunan bazı büyüme faktörleri negatif etki gösterebilir.

  - *Osteoarthritis Cartilage 2013; Aug 7*

# Kök Hücre Çalışmaları

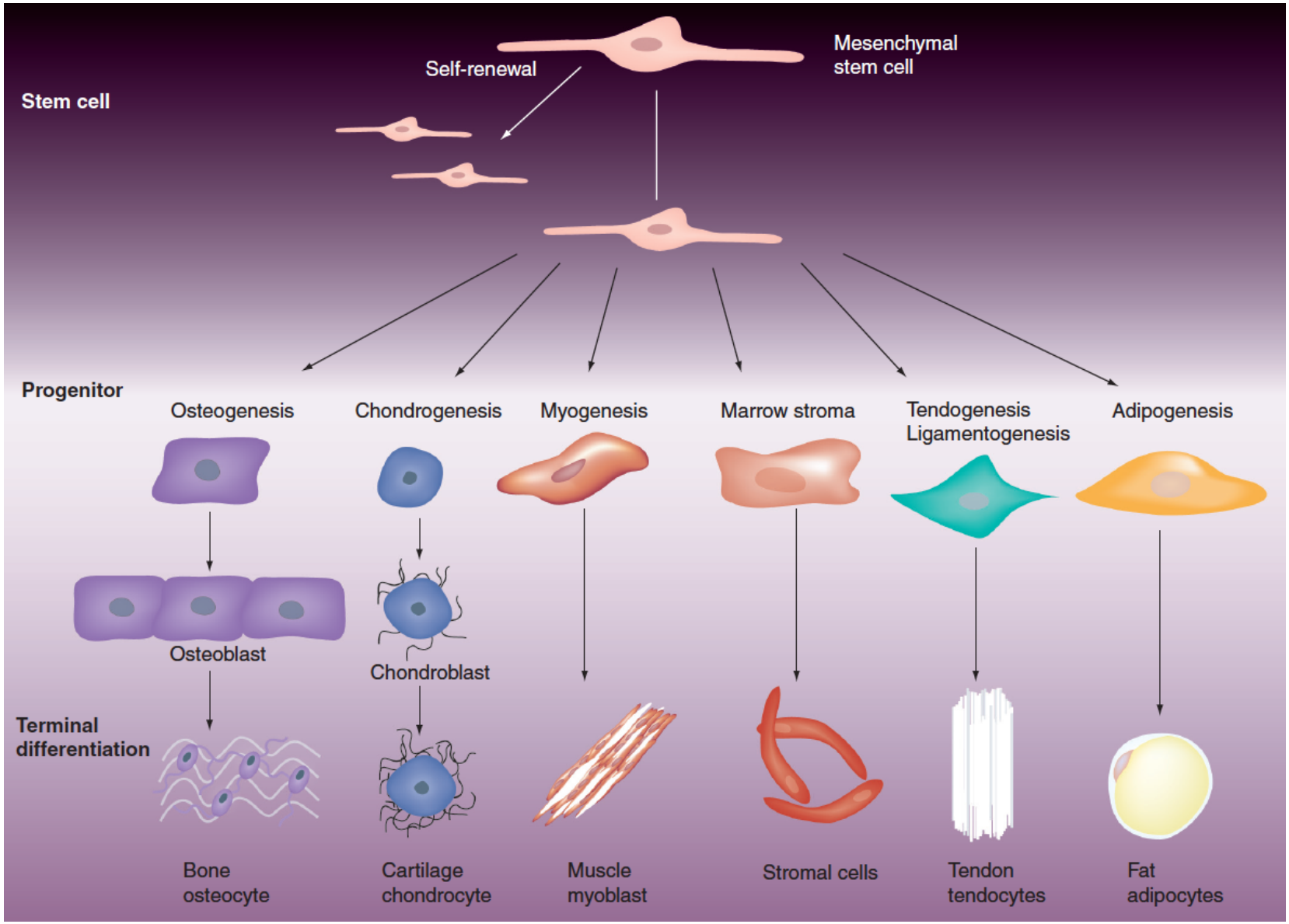
# Otolog mezenşimal kök hücre

- Son yıllarda en büyük beklenti **otolog mezenşimal kök hücre** tedavileri üzerine yoğunlaşmıştır.
- Kök hücre tedavileri ile yapılan faz II çalışmalar hem ağrı, hem yapısal değişiklikler üzerine etkili bulunmuştur.
- OA'de etkili olması bu hücrelerin pluripotent diferansiyasyon kapasiteleri ile yeni kök hücrelere ve kondrositlere dönüşerek hasarlı dokunun restorasyonuna yardımcı olmasına bağlanmıştır.
  - *BMC Medicine 2012; 10:44*

# Otolog mezenşimal kök hücre

- Bu hücreler aynı zamanda büyüme faktörü, sitokinler, kemokinler, doku tamiri ve remodelingde etkili faktörlerin dengeli seviyelerde olmasını sağlayan bir fabrika gibi çalışırlar.
- Bu tek bir faktör inhibisyonu ile karşılaştırıldığında biyolojik olarak uygun bir çözüm gibi görünmektedir.
- Mezenşimal kök hücrelerin aynı zamanda antiinflamatuar ve immün modülatör etkileri de vardır.
  - *(Regen Med 2011; 6(3): 351-66.)*

# Mezenşimal kök hücrelerin diferansiyasyon potansiyelleri *(Regen Med 2011; 6(3): 351-66.)*



# Otolog mezenşimal kök hücre

- Önemli bir sorun yaşla birlikte hücrelerin tamir özelliklerinin ve kondrojenik kapasitelerinin azalmasıdır.
- Diğer bir endişe ise kontrolsüz büyüme ve hücre bölünmesi ile tümör gelişme riskidir.
- Halen iki ucu keskin kılıç olarak kabul edilmektedir.
- Rutin kullanıma sunulması için daha pek çok preklinik ve klinik çalışmaya gereksinim vardır.


- *Curr Stem Cell Res Ther 2010; 5: 81-93*
- *Regen Med 2011; 6(3): 351-66.*
- *Arthritis Res Ther 2008; 10: R84.*

# Diğer intraartiküler tedaviler

# İntraartiküler IL-1 reseptör antagonisti

- Proinflamatuar sitokin IL-1 beta'nın OA patogenezinde rolü olması nedeniyle IL-1 reseptör antagonistlerinin etkili olacağı düşünülmüş.
- 170 hastaya 50 ve 150 mg IA uygulanmış.
  - *Arthritis Rheum 2009; 61: 344-352.*
- 149 hastaya 3 ay, 4 haftada bir SC uygulanmış
  - *Arthritis Rheum 2007; Supp 9: 1684.*
- Her 2 çalışmada da biyokimyasal ve histopatolojik değişiklikler olmasına karşın klinik olarak belirgin düzelme saptanmamış.

# İntraartiküler botulinum toksin

- Botulinum toksin kas sinir kavşağında asetil kolin salınımını bloke eder.
- Aynı zamanda antinosiseptif etkisinden söz ediliyor.
- Diz OA ve diz artroplasti hastalarında yapılan RKÇ larda tek doz ile hem ağrı, hem ekstremite fonksiyonlarında belirgin düzelme rapor edilmiştir.
  - *J Rheumatol 2010; 37: 2377-86.*
  - *Transl Res 2009; 153: 205-216.*
- Başka bir çalışmada KS ile karşılaştırılmış ve ağrı üzerine etkinlik benzer bulunmuş.
  - *PMR 2010; 2: 268-76.*

# İntraartiküler BMP-7

- İntraartiküler bone morfojenik protein-7 proanabolik büyüme faktörüdür.
- Proteoglikan, kollajen ve hyaluronik asit sentezini stimule ederek kıkırdak yıkımını azaltır.
- Faz I, plasebo kontrollü bir çalışmada 40 yaş üstü semptomatik diz OA olan 33 hasta, 24 hafta izlenmiş.
- Yan etkiler hafif, ağrıda %20 azalma saptanmış ve plasebodan etkili bulunmuş.


- *Clin Orthop Relat Res 2009; 467: 3221-29.*
- *BMC Musculoskelet Disord 2010; 11:232.*

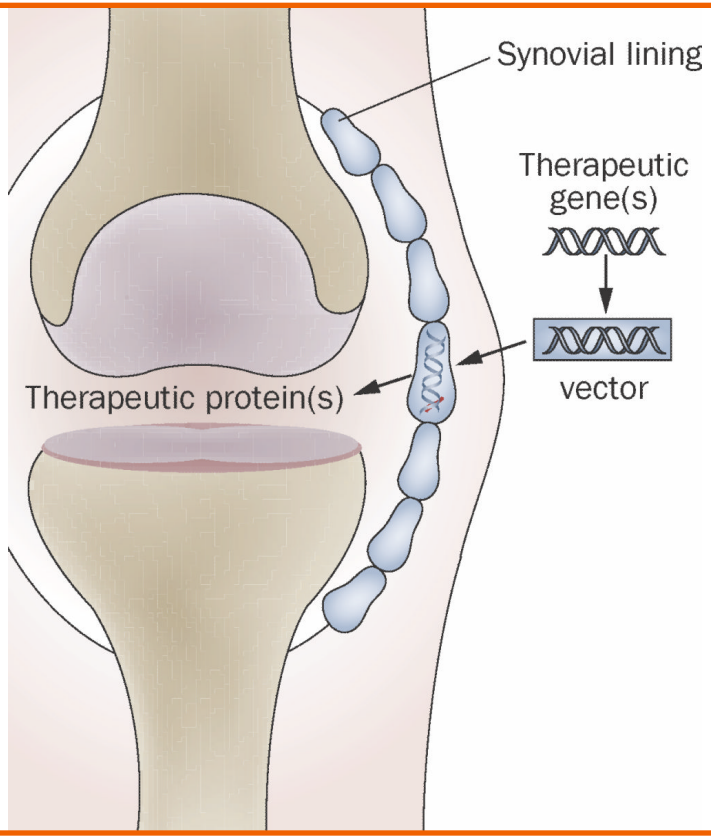
# Gen tedavileri

# Gen tedavileri

- Artritte gen tedavileri 20 yıldır tartışılıyor ancak teknolojik ve sosyolojik sorunlar nedeniyle ilerleme çok yavaş.
- OA sistemik bulgu olmaması nedeniyle lokal intraartiküler gen tedavileri için uygun.
- OA'de TGF-beta1 transgenin ex vivo retrovirus yolu ile verildiği faz I ve faz II çalışmalar var.
- Virüs ile verilmesi nedeniyle güvenilirliği konusunda endişeler var.

- *Nat Rev Rheumatol 2011; 7(4): 244-49.*

# İntra-artiküler gen tedavisi: Anti-artritik ürün içeren DNA eklem içine verildiğinde sinovyumdaki hücrelerde değişim beklenir.



# Sonuç

- OA ciddi fonksiyon kaybına yol açan yaygın bir hastalık olması nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur.
- Hem ağrıyı azaltan, hem mobiliteyi arttıran, hem yapısal hasarı önleyen tek bir tedavi modalitesi yoktur.
- Etkili ve güvenilir tedavi arayışları devam etmektedir.
- Ümit veren ajanlar ile çalışmalar devam etmektedir.

# Teşekkürler