

טיפול בהזרקות פלסמה עשירת טסיות (PRP) תוך מפרקיות לסובלים מאוסטאוארתריטיס של הברך: סקירת ספרות

הזרקות PRP לאוסטאוארתריטיס של הברך

ד"ר ניב מרום

השרות לפציעות ספורט, המחלקה לכירורגיה אורתופדית, מרכז רפואי "מאיר", כפר-סבא

הרציונל הביולוגי

המחשבה על ה-PRP כאפשרות טיפולית לאוסטאוארתריטיס עלתה על בסיס תוצאות של עבודות חוץ גופיות (In vitro) שהראו של-PRP השפעה חיובית על תפקוד ושגשוג כונדרוציטים ובמקביל השפעה שלילית ומעכבת של המסלולים הדלקתיים. עבודות בגוף החי (In vivo) הראו ש-PRP משפר את נוקשות (stiffness) הסחוס המפרקי וכן מעלה את רמת הפרוטאוגליקן וקולגן מסוג 2 ברקמת סחוס מפרקי פגוע. הטסיות הינן מאגר בלתי דלה של גורמי גדילה. גורמים אלה, כדוגמת: VEGF, BFGF, IGF, HGF, EGF, PDGF, TGF β נמצאים בגרמולות מסוג α ומשחררים מהטסיות לאחר שעברה הפעלה (אקטיבציה). ההנחה היא שהתכונות המיטוגניות של גורמי גדילה אלה מקדמות את השגשוג של תאים מזנכימלים, כמו גם את תהליך ההתמיינות הכונדרוגני והאוסטאוגני בנוכחות של PRP.

גורמי הגדילה החשובים בטסיות

Platelet Derived Growth Factor
β Transforming Growth Factor
Vascular Endothelial Growth Factor
Basic Fibroblast Growth Factor
Insulin-like Growth Factor
Hepatocyte Growth Factor
Endothelial Growth Factor

המחקר

העבודות הראשונות על הזרקה תוך מפרקית של PRP לטיפול באוסטאוארתריטיס של הברך פורסמו כבר בשנת 2008 (Sanchez ועמיתיו) עם תוצאות מבטיחות. אולם עיקר הפרסומים החשובים בתחום זה הינם מ-4 השנים האחרונות.

רקע

אוסטאוארתריטיס הינה מחלה ניוונית מורכבת של המפרק ומופיעה בשכיחות הגבוהה ביותר במפרק הברך. הספרות מראה כי שכיחות אוסטאוארתריטיס באוכלוסיה הכללית במגמת עלייה בעשור האחרון וצפויה להמשיך לעלות בעתיד, בעיקר על רקע הזדקנות האוכלוסיה. כיום ידוע כי לא מדובר בפגיעה מבודדת בסחוס המפרקי אלא בפגיעה כוללת במבנים המפרקיים השונים ובכללם: הסחוס המפרקי, הסינוביום, העצם התת סחוסית, הסהרונים, הרצועות התוך מפרקיות ואף הקפסולה של המפרק. כאב הוא התסמין השכיח המאפיין את המחלה, אך לרוב יופיע גם קושי ניכר בניידות ונשיאת משקל. אלה מחמירים עם התקדמות המחלה ומובילים לפגיעה תפקודית משמעותית ולפגיעה באיכות החיים.

מטרות הטיפול באוסטאוארתריטיס הינן הורדת רמת הכאב ושיפור רמת התפקוד ואיכות החיים. את מגוון הטיפולים המוכרים ניתן לחלק לשתי קבוצות עיקריות, טיפולים שמרניים וטיפולים ניתוחיים. הטיפולים השמרניים כוללים: טיפול פרמקולוגי פומי, פיזיותרפיה ופעילות גופנית יעודית, סדיים ומדרסים, הזרקות תוך מפרקיות. הטיפולים הניתוחיים כוללים: החלפת מפרק מלאה או חלקית ואוסטאטומיות לשינוי ציר גפה.

במטופלים המבוגרים יותר שנכשלו בטיפול השמרני הטיפול המומלץ לאוסטאוארתריטיס קשה יהיה החלפה של המפרק. אולם, באוכלוסיה הצעירה יותר ובגילאי הביניים החלטה על טיפול ניתוחי להחלפת מפרק הינה בעייתית יותר בעיקר בהתחשב בזמן החיים הקצוב של המפרק הנתון והסיכון לניתוח נוסף. בתת אוכלוסיה זו יש צורך להאריך עד כמה שניתן את תקופת הטיפול השמרני ולכן קיים הצורך בחיפוש אחר טיפוליים חדשים ויעילים שאינם ניתוחיים.

אחד הטיפולים השמרניים שמעורר את העניין הרב ביותר בשנים האחרונות הינו ההזרקה התוך מפרקית למפרק הפגוע. לצד הסטראואידים והסוגים השונים של החומצה ההיאלורונית, הוצג בשנים האחרונות הטיפול בהזרקה תוך מפרקית של פלסמה עשירה בטסיות (PRP). ה-PRP הוא תוצר דם עצמי (אוטולוגי) המכיל ריכוז גבוה של טסיות.

טבלה מס' 2 - השוני בתכונות ה-PRP המוזרק בעבודות השונות

PRP		טווח הערכים בעבודות השונות
כמות (נפח)	ערכים שונים בין 2-8 מ"ל	
ריכוז טסיות	פי 1.3 מהריכוז בדם ועד פי 8 מהריכוז בדם	
ריכוז לויקוציטים	ללא לויקוציטים כלל ועד פי 3.6 מהריכוז בדם	
הפעלה (אקטיביציה)	אקטיביציה במפגש עם הרקמה, ללא אקטיביציה אקסוגנית.	
של טסיות	אקטיביציה אקסוגנית באמצעות קלציום כלוריד.	
	אקטיביציה אקסוגנית באמצעות קלציום גלוקט.	

טבלה מס' 3 - השוני בפרוטוקול ההזרקה של PRP בעבודות השונות

פרוטוקול הזרקה - PRP		טווח בעבודות השונות
מספר הזרקות	1-4 הזרקות	
אינטרוול בין הזרקות	שבוע עד 4 שבועות	

סקירות הספרות העדכניות בתחום זה מסכמות כי קיימת השפעה כללית חיובית להזרקות PRP לברך תסמינית אוסטאוארטריטית על הפחתת כאב ורמת תפקוד. השפעה חיובית זו הודגמה גם בהשוואה למצב ההתחלתי לפני ההזרקה וגם בהשוואה לקבוצות ביקורת שקיבלו הזרקות של חומצה היאלורונית או נוזל ביולוגי (Saline). כמו כן, ההשפעה החיובית של הזרקות PRP ארוכה יותר מזו של חומצה היאלורונית ונמשכת עד כשנה. עם זאת, חוזק ההוכחות הינו מוגבל כמו גם איכותם של מרבית המחקרים. עוד עולה מחלק מהעבודות כי תוצאות הזרקות PRP טובות יותר במטופלים עם דרגות נמוכות יותר של אוסטאוארטריטיס.

עדיין קיימת אי דאגות בנוגע למאפיינים האופטימליים של ה-PRP המוזרק. העבודות השונות עשו שימוש ב-PRP עם מאפיינים שונים מאוד. תכונות שונות של החומר המוזרק כדוגמת: כמות החומר, ריכוז הטסיות, המצאות וריכוז לויקוציטים, אופן הפעלה של טסיות ועוד הם בעלי השפעה ברורה על תהליכים ביולוגיים ופיסיולוגיים ומכאן השפעה על היעילות של הטיפול. בנוסף, דרכי ההכנה השונות ופרוטוקולי ההזרקות השונים מוספים אלמנט מערפל נוסף לתוצאות. באשר לבטיחות, הרי שלא הודגם הבדל משמעותי בבטיחות בין הזרקות PRP להזרקות תוך מפרקיות של חומצה היאלורונית או נוזל ביולוגי. בסך הכל הזרקות תוך מפרקיות הם אפשרות טיפולית בטוחה עם תופעות לוואי שאינן שיכוחות וזמניות.

לסיכום

הזרקה תוך מפרקית של PRP לברכיים אוסטאוארטריטיות תסמיניות יכולה לשמש כטיפול חלופי יעיל לטיפולים השמרניים המוכרים. עם זאת, המחקר שבוצע עד כה בתחום זה הוא לא מספק ואינו חד משמעי בכל הנוגע לעילות טיפול זה על טיפולים אחרים. לא ניתן לאפיין בשלב זה את תכונות ה-PRP המועדפות להזרקות תוך מפרקיות לברך אוסטאוארטריטית כמו גם את תהליך ההכנה המועדף או פרוטוקול ההזרקות המועדף. נדרש מחקר איכותי רב משתתפים בתחום זה שיבחן באופן מבוקר, רנדומלי, אקראי וכולל סמיות את היעילות של ה-PRP תוך התבססות על תהליכי הכנה זהים, מאפיינים זהים ופרוטוקולי הזרקה אחידים.

Reference:

Laudy AB, Bakker EW, Rekers M, Moen MH. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med. 2015 May;49(10):657-672.

לצד פרסומים שונים של מחקרים תצפיתיים או השוואתיים לא אקראיים, עם רמת הוכחות נמוכה יחסית (Level of evidence), פורסמו גם מעט מחקרים השוואתיים איכותיים עם רמת הוכחות גבוהה.

ב-2012, פרסמו Sanchez ועמיתיו את תוצאותיו של מחקר אקראי, מבוקר, כפול סמיות (Double blinded randomized control trial) שביצעו. הם השוו טיפול בהזרקה תוך מפרקית של PRP אל מול חומצה היאלורונית בקרב 176 מטופלים עם ברכיים אוסטאוארטריטיות תסמיניות. התוצאה הראשונית שנבדקה היה אחוז המטופלים בכל קבוצה עם ירידה של לפחות 50% ברמת הכאב בנקודת זמן של חצי שנה לאחר ההזרקות. התוצאות השניוניות שנבדקו היו רמת תפקוד ונוקשות של הברך. תוצאות המחקר הראו תגובה טובה יותר מובהקת סטטיסטית (+14%) לקבוצת ה-PRP בהקשר לתוצאה הראשונית. בהקשר למדדי התוצאים המשניים נראתה תגובה טובה יותר ל-PRP בהשוואה לחומצה היאלורונית, אך ללא מובהקות סטטיסטית. המחקרים סיכמו כי PRP הראה תוצאות טובות יותר מחומצה היאלורונית במעקב של 6 חודשים לאחר ההזרקה.

עבודה דומה, אקראית, מבוקרת, כפולת-סמיות, של Raeissadat ועמיתיו שפורסמה השנה (2015) הראתה שיפור ברמת הכאב בשתי קבוצות ההתערבות (סך הכל 160 מטופלים), עם תגובה טובה יותר מובהקת סטטיסטית בקבוצת ה-PRP בהשוואה לקבוצת החומצה ההיאלורונית. בנוסף, במדדים תפקודיים אחרים שנבדקו נראה שיפור עם מובהקות סטטיסטית רק בקבוצת ה-PRP.

Patel ועמיתיו פרסמו ב-2013 את העבודה היחידה המשווה בין הזרקה תוך מפרקית של PRP להזרקה תוך מפרקית של נוזל ביולוגי (SALINE). בעבודה אקראית, מבוקרת, כפולת סמיות זו הם הראו שבמעקב של 6 חודשים, קבוצת ה-PRP הראתה שיפור משמעותי ומובהק במדדי תפקוד וכאב בהשוואה לקבוצת הנוזל הביולוגי שלא הראתה כל שיפור ביחס למצב ההתחלתי של המטופלים לפני ההזרקה.

לאור ריבוי העבודות והעניין הגובר בתחום פורסמו בשנתיים האחרונות מספר סקירות סיסטמטיות בנושא. שתי האחרונות פורסמו בנובמבר 2014 ובפברואר 2015. סקירות אלה הציפו את הבעייתיות הרבה במחקר הנוכחי בתחום ההזרקות התוך מפרקיות של PRP לטיפול באוסטאוארטריטיס. מבין הבעיות שהועלו:

1. מיעוט המחקרים האיכותיים (אקראיים, מבוקרים, כפולי סמיות).
2. גורם משמעותי של הטיות (Bias) במחקרים הקיימים.
3. שוני ניכר במרכיבים משמעותיים בעבודות השונות שמקשה על עיבוד התוצאות, השוואתן והסקת מסקנות.
4. העדר אחידות בשיטת ההכנה של ה-PRP שהוזרק בעבודות השונות – מספר הסרוזים – צנטריפוגה (1-3), ערכות מסחריות שונות, מבחנות קרישה שונות.
5. העדר אחידות בתכונות ה-PRP שהוזרק בעבודות השונות (טבלה 2).
6. העדר אחידות בפרוטוקול ההזרקות של PRP וחומרים אחרים בעבודות השונות (טבלה 3).
7. מעקב קצר טווח יחסית ברוב המחקרים – לרוב עד חצי שנה. בחלק קטן עד שנה.

דיון

הזרקות PRP הופכות פופולריות יותר ויותר בשנים האחרונות ותופסות מקומן כטיפול מקובל בארסנל הטיפולים השמרניים לאוסטאוארטריטיס של הברך. תהליך ההכנה הפשוט יחסית והעלות הנמוכה יחסית, כמו גם הבטיחות של הפרוצדורה ונכונות המטופלים לקבלו תורמים לתהליך זה.