

PŮVODNÍ PRÁCE/ORIGINAL PAPER

Vliv intraartikulární aplikace plazmy bohaté na destičky na osteoartrózu kolena: systematické review a metaanalýza

Efficacy of Intra-Articular Platelet-Rich Plasma in Knee Osteoarthritis: a Systematic Review and Meta-Analysis

MATÚŠ SLOVIAK, MICHAL ŠTEFANČÍK, JIŘÍ GALLO

Ortopedická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

Studie byla podpořena z prostředků grantu AZV NW24-10-00395 a MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

Korespondující autor:prof. MUDr. Jiří Gallo, Ph.D.
Ortopedická klinika LF UP a FN Olomouc
Zdravotníků 248/7
779 00 Olomouc**jiri.gallo@volny.cz**

Sloviak M, Štefančík M, Gallo J. Vliv intraartikulární aplikace plazmy bohaté na destičky na osteoartrózu kolena: systematické review a metaanalýza. Acta Chir Orthop traumatol Cech. 2025;92:247–258.

ABSTRACT

Purpose of the study

The treatment of knee osteoarthritis (KOA) must be comprehensive and personalised. Administration of platelet-rich plasma (PRP) is one of the interventions that has been investigated for a long time. Professional medical societies have so far failed to adopt a clear and consistent stance on this therapy, despite a number of randomized clinical trials (RCTs) conducted in the past. The aim of our review was to evaluate the results of RCTs published over the last 5 years. We do believe that a meta-analysis based on the best of the available studies will help articulate the national position on this treatment modality.

Material and methods

Our review covers all RCTs evaluating the effect of PRP on KOA that were published between 2020 and 2024. PubMed, OVID and Scopus databases were searched for the relevant data. The effect of PRP administration was evaluated using the total WOMAC (Western

Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), VAS (Visual Analogue Scale) pain and IKDC (International Knee Documentation Committee) scores at time periods up to 6 weeks, at 3 and 6 months. The level of bias was assessed with the use of the Cochrane Risk of Bias 2. Cochrane RevMan Web was used for data analysis. The guidelines of PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-Analyses) were followed.

Results

Eighteen RCTs with a total of 971 patients were included in the meta-analysis. The meta-analysis revealed that the patients with KOA reported a systematic subjective improvement seen on the WOMAC, IKDC and VAS pain scores after intra-articular administration of PRP. Importantly, the results reached their peak and the values exceeded the minimal clinically important difference at 3 and 6 months after administration. When compared to placebo and hyaluronic acid, the intra-articular administration of PRP achieved better results.

Discussion and conclusions

Intra-articular administration of PRP in the treatment of KOA is a popular

treatment modality appreciated by orthopaedic surgeons, rheumatologists as well as patients. Depending on the initial assessment, the PRP treatment offers pain relief for up to 12 months after administration, together with a marked improvement in function of the affected knee. Even though the PRP is frequently administered in the clinical practice, it is not recommended by prestigious professional medical societies because of its relatively small effect and the absence of knowledge concerning the optimal patient responding reliably to this method. In our study, however, a consistent pain relief and functional improvement was shown in KOA patients after the PRP administration, experienced over a period of months. We therefore assume that based on our findings the Czech Society for Orthopaedics and Traumatology and the Czech Society of Rheumatology could enlist PRP among the recommended non-operative KOA treatment modalities.

Key words: ACP, PRP, intraarticular, knee osteoarthritis, hyaluronic acid, non-operative treatment, systematic review, metaanalysis, minimal clinically important difference.

ÚVOD

Osteoartróza kolenního kloubu (KOA) je velmi časté progresivní onemocnění, charakterizované bolestmi a postupným zhoršováním funkční kapacity s morfologickými změnami kloubních i mimokloubních struktur (13). Na vzniku a rozvoji KOA se podílejí mechanické a biologické faktory. Do první skupiny řadíme nitrokloubní poranění, osově odchylky či nadváhu, zatímco druhé skupině dominují genetické predispozice a především tzv. low-grade zánět. Progrese onemocnění ovlivňuje negativně kvalitu života postižených pacientů a zřejmě i jejich celkový zdravotní stav, minimálně cestou snižování pohybové aktivity a navyšováním doby strávené sezením. Prevalence KOA se zvyšuje s věkem, například ve věkové skupině 50–60 roků se může až u 35 % pacientů vyskytovat Kellgren–Lawrence grade ≥ 2 , nad 80 let by mohlo být takových pacientů dokonce 71,6 % (2, 23, 27, 33).

Terapie KOA by dnes měla být cílená a komplexní, kombinující současně několik léčebných principů. Neoperačním postupům dominují edukace, fyzioterapie a terapie cvičením, resp. tlumení bolestí a zánětu (nesteroidní protizánětlivé léky; NSAID). Mezi ověřené operační metody řadíme korekční osteotomie a totální nebo unikompartmentální náhrady kloubu. Do neoperačních intervencí řadíme intraartikulární aplikaci glukokortikoidů, kyseliny hyaluronové (HA) a stále častěji využívané autologní plazmy bohaté na destičky (PRP).

PRP je frakce periferní krve pacienta, která vzniká centrifugací a následnou aktivací získané plazmy. Centrifugací dostaneme meziprodukt, u kterého je koncentrace trombocytů zhruba 5násobně vyšší než v samotné periferní krvi. Jeho aktivaci se dále zvyšuje syntetická aktivita trombocytů o 95 %, která přetrvává několik následujících dnů (43). Přestože řada studií dokumentuje silný protizánětlivý, analgetický a antiapoptotický účinek, přesný mechanismus působení PRP v artrotickém kloubu zatím není znám. Domníváme se, že by mohl spočívat částečně v uvolnění protizánětlivých látek z alfa granulí trombocytů při procesu aktivace, které následně ovlivňují kaskádu degeneračních procesů při osteoartróze. Mezi substance s největším potenciálním protizánětlivým účinkem patří TGF- β 1, PDGF, IGF-1, EGF, FGF a VEGF (48).

Téma terapie KOA pomocí PRP bylo v minulosti hojně studované, včetně RCTs a následných systematických review a metaanalýz (15, 22, 26, 31, 39). Avšak mezinárodní odborné společnosti jsou stále vůči doporučení intraartikulárního podání PRP dosti skeptické a nejednotné. Cílem tohoto review bylo proto vyhodnotit recentní RCTs a na základě jejich analýzy zformulovat doporučující/nedoporučující stanovisko k léčbě PRP u KOA v ČR.

MATERIÁL A METODIKA

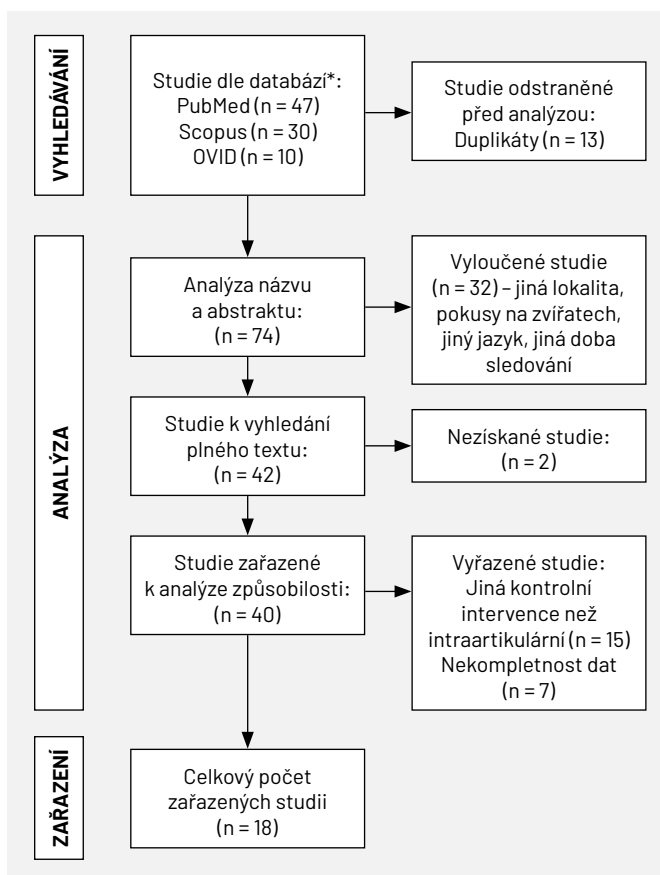
Tato studie byla zpracována v souladu s doporučeními PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Vyhledávání literatury

V období od 1. 1. 2020 do 1. 9. 2024 jsme prohledali databáze PubMed, Scopus a OVID. Vyhledali jsme všechny RCTs publikované v angličtině, které měly v názvu a abstraktu následující slova: „plasma“, „PRP“, „knee“, „arthritis“, „osteoarthritis“, „pain“.

Selekční kritéria

Dva recenzenti nezávisle na sobě provedli počáteční průzkum, odstranili duplicitní záznamy, zkontrolovali názvy a abstrakty z hlediska relevance a označili je jako zahrnuté, vyloučené nebo nejisté. V případě nejistoty byl přezkoumán plný text článku za účelem posouzení způsobilosti. Nesrovnalosti byly vyřešeny diskusí.



Graf 1. Diagram postupu analýzy studií – selekce a vylučování.

Chart 1. Flow chart of the study analysis process – selection and exclusion of the studies.

Tab. 1. Hodnocení Risk of Bias 2 dle Cochrane

Table 1. Cochrane Risk of Bias 2 assessment

STUDIE	N	D1	D2	D3	D4	D5	CELKOVĚ
Anz et al., 2021	42	+	+	-	-	+	-
Bansal et al., 2021	64	+	!	+	+	+	+
Barman et al., 2022	25	-	-	+	!	!	-
Barman et al., 2023	32	+	!	+	+	+	!
Chu et al., 2022	322	+	+	+	+	+	+
Di Martino et al., 2022	90	+	+	+	+	+	+
Dório et al., 2021	20	+	+	+	+	+	+
Elik et al., 2020	30	+	+	+	+	+	+
Elksniņš-Finogejevs et al., 2020	19	+	!	+	+	+	+
Kesiktas et al., 2020	18	+	+	+	+	+	+
Kucukakkas et al., 2022	20	!	+	+	+	+	!
Lewis et al., 2022	47	+	!	+	+	+	+
Park et al., 2021	55	+	+	+	+	+	+
Raeissadat et al., 2021	59	+	!	+	+	+	!
Sun et al., 2021	39	+	+	+	+	+	+
Yoshioka et al., 2024	15	+	+	+	+	+	+
Zaffagini et al., 2022	55	!	+	+	+	+	!
Zhou et al., 2023	27	+	+	+	+	+	+

- + Nizké riziko
 ! Střední riziko
 - Vysoké riziko
 D1 Proces randomizace
 D2 Odchylka od plánovaných intervencí
 D3 Chybějící výsledky
 D4 Měření výstupu
 D5 Selektce publikovaných výsledků

Do další fáze studie postoupily RCTs (graf 1), které splnily následující PICO kritéria: (1) populace pacienti s KOA dle American College of Rheumatology (42); (2) intervence – intraartikulární injekce PRP; (3) srovnání – s intraartikulární aplikací jiného léčivého přípravku nebo placebo; (4) výsledek, efekt podání – vyjádřený jako WOMAC, VAS, IKDC skóre v příslušném časovém intervalu do půl roku od podání.

Extrakce dat

Z vybraných studií recenzenti extrahovali demografická data – věk, pohlaví, BMI, rtg stupeň KOA, data týkající se intervence – objem aplikované PRP, počet aplikací, rychlost centrifugace, kontrolní intervence a výsledky studie – hodnotící skóre a délka sledování (tab. 1).

Analýza zaujatosti (bias)

Potenciální zkreslení zařazených studií bylo posuzováno pomocí Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials version 2 (RoB 2), který hodnotí proces randomizace, odchylku od plánovaných intervencí, chybějící výsledky, měření výstupů, výběr publikovaných dat a celkové bias (tab. 2). Míru zaujatosti či zkreslení posuzovali dva recenzenti a případné neshody vyřešili v diskusi (40).

Heterogenita mezi studiemi byla hodnocena pomocí Cochrane RevMan Web nástroje. Míra heterogenity byla vyjádřena jako I^2 a hodnocena jako vysoká při $I^2 \geq 75\%$, střední $75\% > I^2 \geq 50\%$, nízká $50\% > I^2 \geq 25\%$ a žádná $I^2 = 0\%$ (25).

Analýza dat

K statistické analýze byl použit Cochrane RevMan Web. Podle zjištěné míry heterogenity byl použit model pevného efektu při $I^2 < 50\%$ a model náhodného efektu při $I^2 \geq 50\%$ (14). Data jsou vyjádřena průměrným rozdílem a 95 % intervalem spolehlivosti. U WOMAC a VAS skóre je za výsledek ve prospěch intervence považován pokles skóre, u IKDC skóre jeho vzestup. Hodnocení účinku PRP (resp. konkurenčních intervencí) je v čase rozděleno na efekt v jednom až 6. týdnech (1M), ve 3. (3M) a 6. měsíci (6M). Za statisticky významný je považován rozdíl na úrovni $p < 0,05$.

VÝSLEDKY

Celkově jsme ve sledovaném období našli 97 studií, které odpovídaly naší vyhledávací strategii. Z nich jsme do naší metaanalýzy nakonec zařadili pouze 18 (4, 6–8, 12, 18–21, 29, 30, 32, 35, 36, 41, 46, 47, 49), v nichž byla hodnocena aplikace PRP u 971 pacientů s KOA (tab. 2). Graf 1 znázorňuje nejčastější důvody pro vyloučení studie – 13× šlo o duplikát, 32× byla studována osteoartróza v jiné anatomické lokalitě, případně šlo o experiment na zvířatech, jedna studie nebyla publikována v anglickém jazyce, jedna studie byla stažena, u další nebylo možné získat plný text, 15 studií neporovnávalo výsledky s kontrolní intraartikulární intervencí a 7 studií neobsahovalo kompletní data. Po extrakci dat jsme porovnávali základní demografické údaje a standardizované skórovací systémy (VAS, WOMAC, IKDC). Šest studií srovnávalo PRP s kyselinou hyaluronovou (HA), stejný počet s fyziologickým roztokem (FR) a jedna studie s nitrokloubním podáním kortikoidů (GK). Posuzovali jsme výsledky s odstupem 1 měsíc až 6 týdnů, resp. 3 a 6 měsíců po aplikaci PRP.

VAS bolesti

Hodnoty VAS vykazovaly signifikantní snížení bolesti po podání PRP v porovnání se vstupními hodnotami, a to postupně

Tab. 2. Seznam zahrnutých studií s demografickými a intervenčními parametry; BM aspirate – aspirát kostní dřeně, FR – fyziologický roztok; GK – glukokortikoidy; HA – kyselina hyaluronová; LR-PRP – plazma bohatá na destičky a leukocyty, i. a. – intraartikulární, i. o. – intraosseální, MFAT – mikrofragmentovaná tuková tkáň, věk (průměr [směrodatná odchylka / min-max]), BMI – index tělesné hmoty (průměr [směrodatná odchylka])

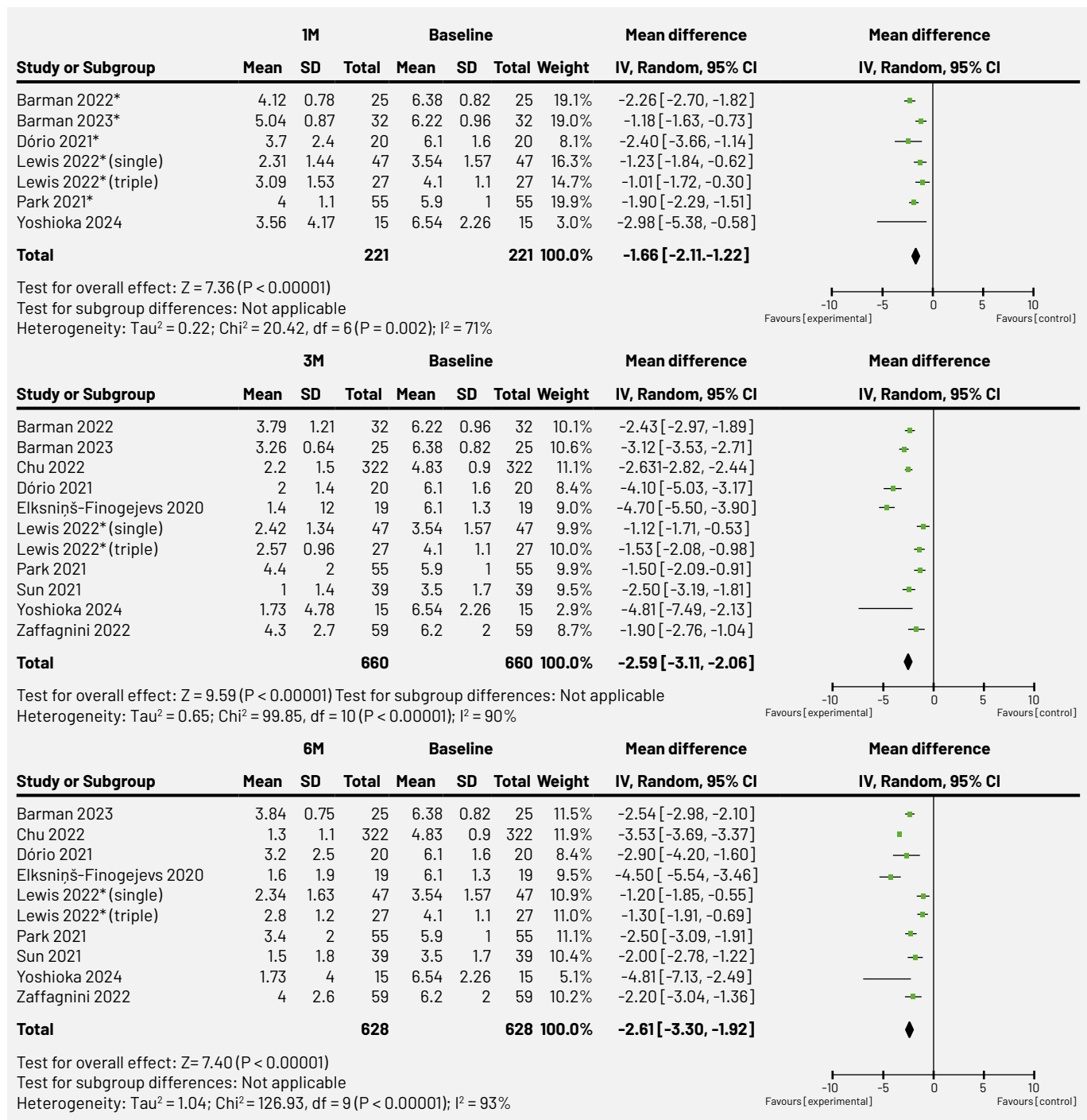
Table 2. List of included studies with demographic and intervention parameters; BM aspirate – bone marrow aspirate, FR – saline; GK – glucocorticoids; HA – hyaluronic acid; LR-PRP – Leukocyte-Rich Platelet-Rich Plasma, i. a. – intraarticular; i. o. – intraosseous; MFAT – microfragmented adipose tissue; age (mean [standard deviation / min-max]); BMI – Body Mass Index (mean [standard deviation])

STUDIE	N:	VĚK	BMI [KG.M ⁻²]	% ŽEN	SROVNÁVACÍ INTERVENCE	DĚLKA SLEDOVÁNÍ	SKÓROVACÍ SYSTÉM	KELLGREN-LAWRENCE	CENTRIFUGACE [RPM]	POČET APLIKACÍ	OBJEM [ML]
Anz et al., 2022	39	52,2 (12,4)	27,9 (5,8)	43,6	BM aspirate	1M, 3M, 6M, 9M, 12M	WOMAC, IKDC	I, II, III	-	-	-
Bansal et al., 2021	64	64,4 (52-74)	24,9 (-)	39	HA	1M, 3M, 6M, 12M	IKDC	I, II, III	-	1	8
Barman et al., 2022	25	57,0 (4,96)	25,63 (2,46)	64	PRP i.o.	6W, 3M, 6M	VAS	III	-	1	8
Barman et al., 2023	32	58,91 (4,42)	26,95 (3,09)	50	PRP i.a.+i.o., FR	6W, 3M	VAS	III	4000	1	8
Chu et al., 2022	322	53,9 (5,0)	27,5 (3,2)	60,06	FR	4M, 6M, 12M, 24M, 60M	WOMAC, IKDC, VAS	I, II, III	3200	3	5
Di Martino et al. 2022	85	55,7 (10,7)	27,4 (4,1)	-	LR-PRP	2M, 6M, 12M	IKDC, VAS	I, II, III	3500	3	5
Dório et al., 2021	20	66,4 (5,6)	28,3 (4,1)	95	FR, full plasma	6W, 3M, 6M	WOMAC, VAS	II, III	1500	2	5
Elik et al., 2020	30	61,3 (7,9)	30,4 (4,5)	96,7	FR	1M, 6M	WOMAC, VAS	I, II, III	2000	3	4
Elksniņš-Finogejevs et al., 2020	19	66,4 (8,4)	28,6 (5,0)	85	GK	1M, 3M, 6M, 12M	IKDC, VAS	II, III	1800	1	8
Kesiktas et al., 2020	18	59,7 (8,3)	28,3 (4,4)	11,1	HA, peptidy	1M, 3M	WOMAC, VAS	II, III	3400	1	3
Küçükakkaş et al., 2022	20	57,5 (10,6)	29,8 (6,8)	40	HA	1M, 6M	WOMAC, VAS	II, III	3500	1	5
Lewis et al., 2022	47	55,1 (12,6)	29,3 (6,7)	47	FR	6W, 3M, 6M, 12M	VAS	0, I, II	-	1/3	4-6
Park et al., 2021	55	60,6 (8,2)	25,2 (2,2)	71	HA	6W, 3M, 6M	WOMAC, IKDC, VAS	I, II, III	3200	1	3
Raeissadat et al., 2021	59	56,09 (6,0)	27,41 (2,6)	75	HA, PRGF, ozone	2M, 6M, 12M	WOMAC, VAS	II, III	4500	2	2
Sun et al., 2022	39	58,4 (8,1)	24,8 (4,1)	56,4	HA+PRP	1M, 3M, 6M	WOMAC, VAS	II	1200	1	3
Yoshioka et al., 2024	15	65,9 (8,0)	24,0 (3,3)	80	FR	1M, 3M, 6M	WOMAC, VAS	II, III	2100	3	8
Zaffagnini et al., 2022	55	54,1 (10,6)	28,0 (5,5)	34,54	MFAT	1M, 3M, 6M, 12M, 24M	IKDC, VAS	I, II, III, IV	3400	1	5
Zhou et al., 2023	27	62,27 (5,27)	25,45 (2,44)	76,7	LR-PRP	6W, 3M, 6M, 12M	WOMAC, VAS	I, II, III	3500	1	5

o průměrný rozdíl -1,66 [-2,11, -1,22], -2,59 [-3,11, -2,06] a -2,61 [-3,30, -1,92] v 1., 3. a 6. měsíci od aplikace (graf 2). Ve všech časových úsecích šlo přitom průměrně o klinicky významné zlepšení v komparaci s hodnotou MCID = 1,37 pro VAS (37).

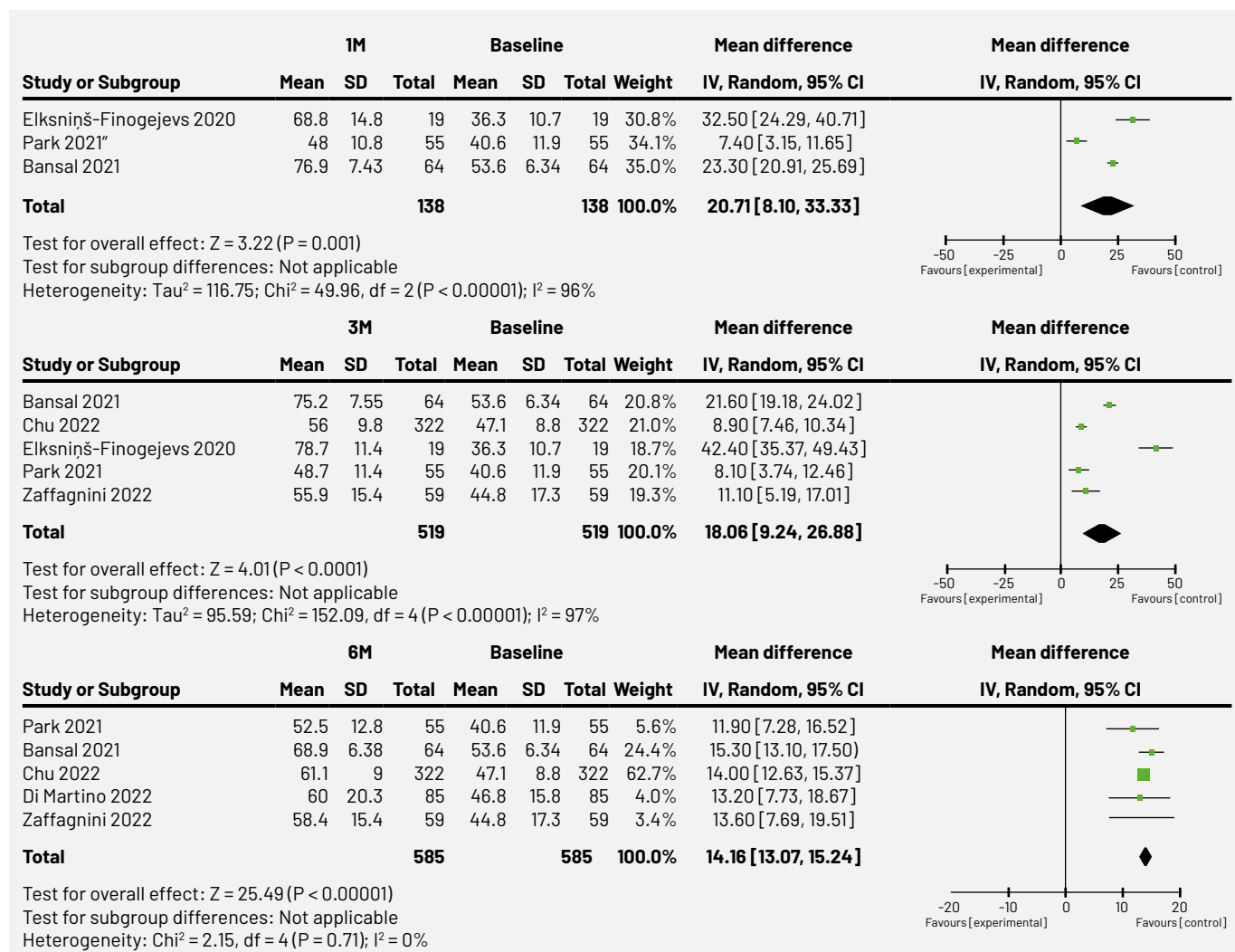
IKDC

Tento skórovací systém byl použit v 6 studiích s celkovým počtem 585 pacientů. Průměrné zlepšení IKDC bylo v rozsahu 20,71 [8,10, 33,33] bodů za 6 týdnů od aplikace oproti vstupním hodnotám (baseline) a dále o 18,06 [9,24, 26,88] a 14,16 [13,07,



Graf 2. Forest ploty rozdílu VAS skóre před intervencí (baseline) a v časovém intervalu 1M, 3M, 6M po podání PRP. Skóre je vyjádřeno pomocí Mean – průměr, SD – směrodatná odchylka; rozdíl po intervenci je vyjádřen Mean difference – průměrným rozdílem [95% interval spolehlivosti]; statisticky významný rozdíl pro $p < 0,05$.

Chart 2. Forest plots showing the difference between the VAS score before intervention (baseline) and at 1M, 3M, 6M after PRP administration. The score is expressed by the mean value, SD – standard deviation; the difference in scores before and after intervention is expressed by the Mean difference [95% confidence interval]; statistically significant difference for $p < 0.05$.



Graf 3. Forest ploty rozdílu v IKDC skóre před intervencí (baseline) a v časovém intervalu 1M, 3M a 6M od podání PRP. Skóre je vyjádřeno pomocí Mean – průměr, SD – směrodatná odchylka; rozdíl po intervenci je vyjádřen Mean difference – průměrným rozdílem [95% interval spolehlivosti]; statisticky významný rozdíl pro $p < 0,05$.

Chart 3. Forest plots showing the difference between the IKDC score before intervention (baseline) and at 1M, 3M and 6M after PRP administration. The score is expressed by the Mean value; SD – standard deviation; the difference in scores before and after intervention is expressed by the Mean difference [95% confidence interval]; statistically significant difference for $p < 0.05$.

15,24] bodů za 3 měsíce, resp. 6 měsíců od podání PRP (graf 3). Všechny uvedené hodnoty byly vyšší nežli hodnota charakterizující minimální klinický užitečný rozdíl (MCID) 11,5 bodů (35), a proto můžeme zjištěné rozdíly označit jako klinicky významné zlepšení.

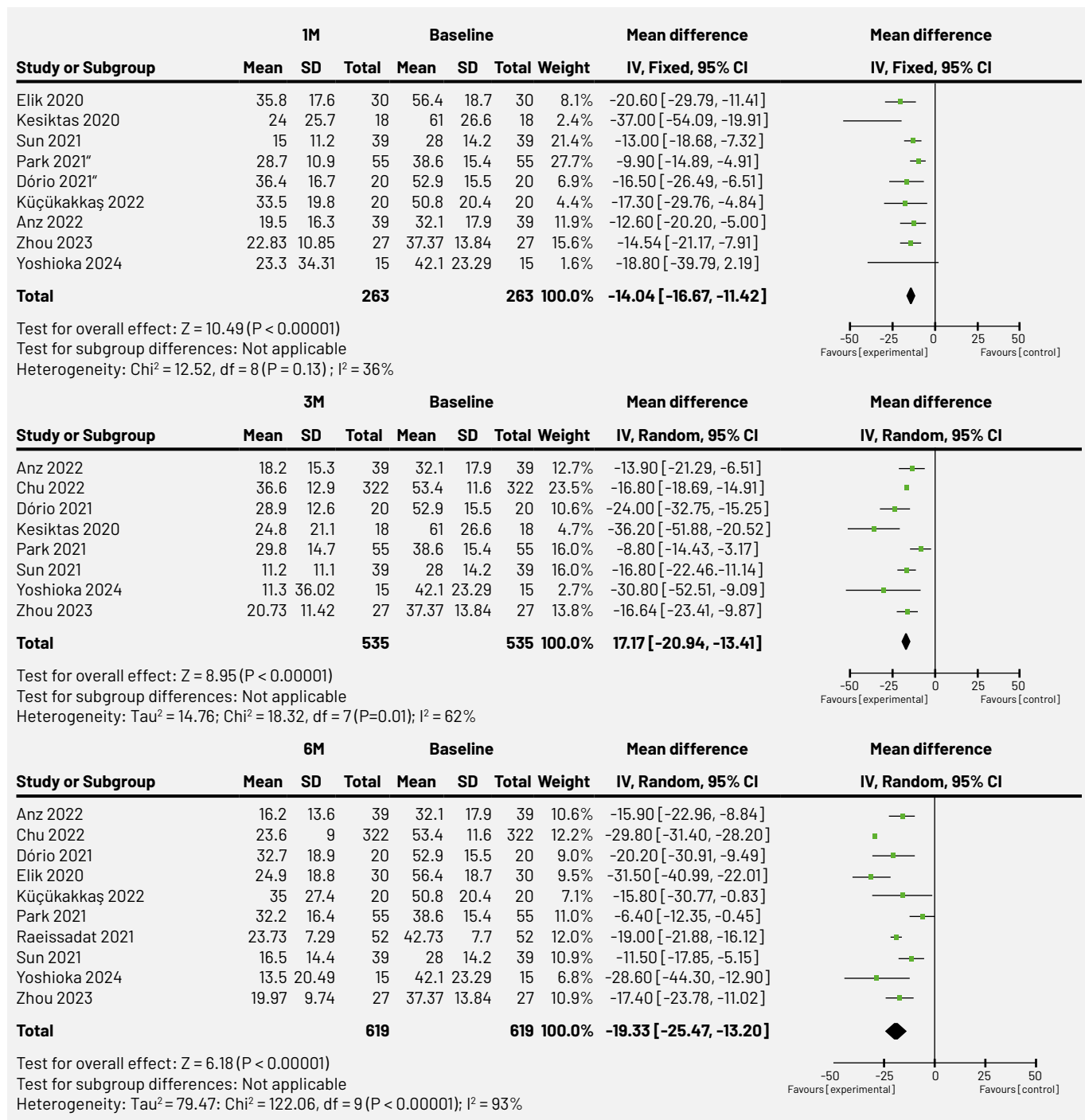
Celkový WOMAC

Jde o celosvětově nejčastěji používaný a nejrespektovanější skórovací systém pro hodnocení terapie KOA, proto byl vybrán jako stěžejní i pro tuto publikaci. K dispozici jsme měli celkem 11 RCTs a 703 zařazených pacientů. Získané výsledky hodnotící efekt PRP za 1, 3 a 6 měsíců po nitrokloubním podání

dokazují jednoznačný prospěch této terapie u pacientů s KOA 1. až 3. stupně podle Kellgrena a Lawrence (graf 4). Výsledky jsou nejen signifikantní, ale vysoce překračují i doporučovanou MCID (–9 bodů) pro studie hodnotící klinickou užitečnost terapii KOA (37).

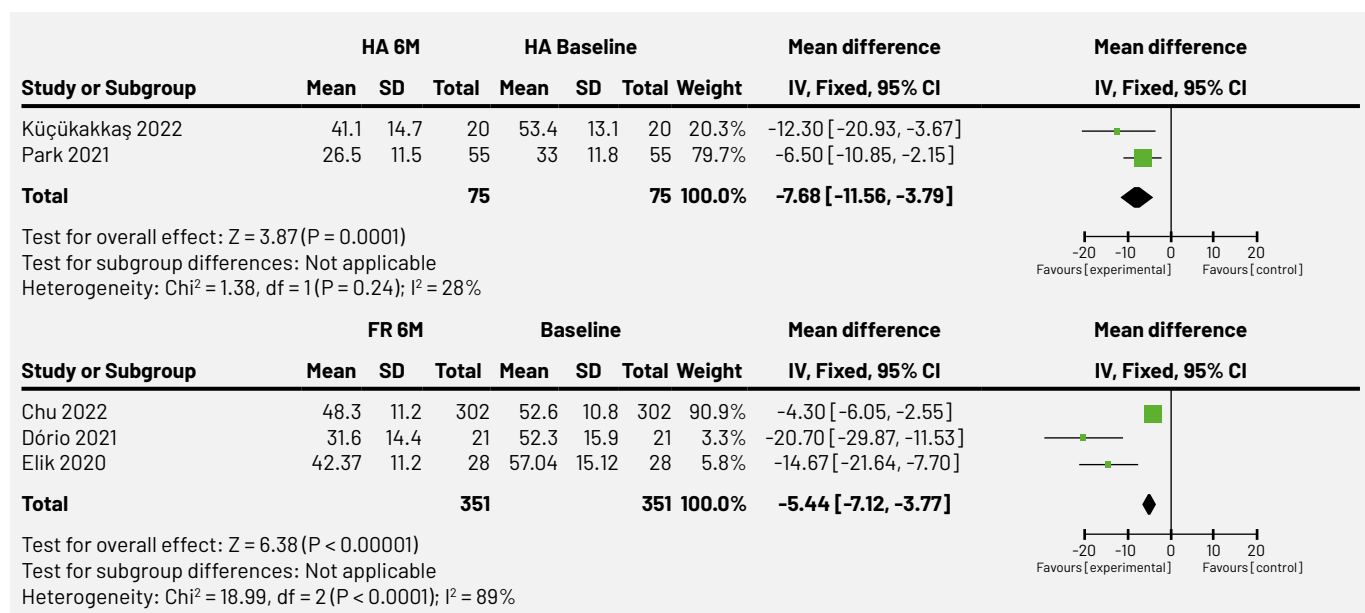
PRP versus HA versus fyziologický roztok

K porovnání výsledků jednotlivých intervencí, tj. PRP, HA, FR, byly využity výsledky celkového WOMAC, a to 6 měsíců od podání každé jednotlivé substance. Výsledky jsou opět jednoznačné. Injekce PRP snížila WOMAC skóre o –19,33 [–25,47, –13,20] a jasně tak převýšila efekt podání HA, která snižovala



Graf 4. Forest plots rozdilu WOMAC skóre před intervencí (baseline) a v časovém intervalu 1M, 3M, 6M od podání PRP. Skóre je vyjádřeno pomocí Mean – průměr, SD – směrodatná odchylka; rozdíl po intervenci je vyjádřen Mean difference – průměrným rozdílem [95% interval spolehlivosti]; statisticky významný rozdíl pro $p < 0.05$.

Chart 4. Forest plots showing the difference between WOMAC score before intervention (baseline) and at 1M, 3M, 6M after PRP administration. The score is expressed by the Mean value, SD – standard deviation; the difference in scores before and after intervention is expressed by Mean difference [95% confidence interval]; statistically significant difference for $p < 0.05$.



Graf 5. Forest ploty rozdílu WOMAC skóre před intervencí (baseline) a v časovém intervalu 6M po podání HA a FR. Skóre je vyjádřeno pomocí Mean – průměr, SD – směrodatná odchylka; rozdíl po intervenci je vyjádřen Mean difference – průměrným rozdílem [95% interval spolehlivosti]; statisticky významný rozdíl pro $p < 0,05$.

Chart 5. Forest plots showing the difference between WOMAC score before intervention (baseline) and at 6M after HA and FR administration. The score is expressed by the Mean value; SD – standard deviation; the difference in scores before and after intervention is expressed by Mean difference [95% confidence interval]; statistically significant difference for $p < 0.05$.

celkový WOMAC průměrně o $-7,68 [-11,56, -3,79]$ bodů i fyziologického roztoku (placeba), který poskytl úlevu v rozsahu menším, nežli je MCID pro prospěch u KOA (-9 bodů), a to $-5,44 [-7,12, -3,77]$ bodů (graf 5).

DISKUSE

Cílem naší studie bylo posoudit, nakolik je terapie KOA pomocí PRP pro pacienty prospěšná samostatně, resp. v porovnání s podáním HA a FR. Použili jsme k tomu standardní nástroje k posuzování efektu terapie u KOA a aktuální metodologii PRISMA. Z naší analýzy plyne, že podání PRP vede k účinku, který převyšuje arbitrárně stanovenou hodnotu pro minimální klinicky užitečný rozdíl v dané oblasti. Dále jsme zjistili, že aplikace PRP převyšuje významně efekt alternativních intervencí, a to minimálně 6 měsíců od podání. Překvapením je výraznější příznivý efekt PRP ve srovnání s nitrokloubním podáním HA a kortikoidů, které jsou součástí některých recentních doporučení pro intrartikulární léčbu KOA.

Prestížní zahraniční, resp. mezinárodní organizace zabývající se léčbou KOA (AAOS – American Academy of Orthopedic Surgeons; ACR/AF – American College of Rheumatology/Arthritis Foundation; ESCEO – European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; EULAR – European League against

rheumatism; OARS – Osteoarthritis Research Society International; VA/DOD – Veterans Affairs and Department of Defense (VA/DOD) ve svých vyjádřeních buď nedoporučují aplikaci PRP, anebo nedokážou k této otázce zaujmout konzistentní postoj, především z důvodů nízké anebo rozporné evidence důkazů (5,34). Proto jsme vybrali recentní klinické studie z období od začátku roku 2020, a tak na dřívější studie navazujeme (22, 26, 39). Vycházeli jsme z předpokladu, že se v čase zlepšuje kvalita RCTs a je možné, že se v nové metaanalýze recentních RCTs najde konzistentní a přesvědčivá odpověď pro PRP, ať již ve smyslu podporujícím nebo zamítajícím tuto intervenci. Ukázalo se, že zařazené RCTs nesly poměrně přesvědčivou informaci o užitku PRP. Nesmíme však opomenout, že i námi zařazené studie byly zatížené vysokou mírou statistické heterogeneity dat, což uvádíme při závěrečném tvrzení o síle a efektivitě léčby PRP u pacientů s KOA.

Podobně jako naše review vyšly i některé další studie (15, 28), naopak jiné práce nezjistily klinicky významnou úlevu od bolestí, resp. zlepšení funkce (9). To může být způsobeno výběrem pacientů, kdy u lehčí KOA (KL – 1. stupně) nemusí paradoxně dosáhnout klinicky relevantní účinek, vezme-li v úvahu vstupní hodnoty těchto pacientů. Dále může být efekt podmíněn stupněm artrózy, osovou deformitou, délkou trvání artrózy, omezenou hybností v kolenním kloubu, BMI, věkem, či fyzickou aktivitou (1, 11, 38). Na druhou stranu někteří autoři zjistili ještě větší efekt PRP v porovnání s HA, nežli jsme našli v naší studii, a to za jeden, 3 a 6

měsíců od podání, resp. v 6. měsíci a po roce od podání (6, 36).

Široce diskutovanou je i otázka optimální „kuchařky“ PRP pro KOA. Celý proces je dnes automatizován, využívají se komerční sety, které dokážou separovat jednotlivé složky krve a zároveň dle technologie výrobců přidávat do plazmy bohaté na trombocyty další složky. Všechny tyto faktory ovlivňují koncentraci protizánětlivých faktorů a výsledný efekt léčby (31). Postup přípravy PRP přesto zůstává značně variabilní a taktéž ovlivněn už při centrifugaci, kde centrifugy pracují při různých odstředivých silách, a doba separace plazmy je také závislá na konkrétním protokolu. Výsledkem je 4–8 ml plazmy s obsahem koncentrovaných trombocytů. Následně dochází ke stimulaci trombocytů aktivátory, které rozdělujeme na endogenní a exogenní, přičemž právě exogenní odpovídají za rychlé „rozpuštění“ alfa granulí. Nejčastějším exogenním aktivátorem jsou kalcium chlorid, trombin nebo kolagen typu 1, které bývají součástí komerčních systémů. Aktivaci iniciují i mechanické stimuly jako kontakt krve s jehlou při odběru nebo centrifugace (17).

Zde se tedy nepochybně jednotlivé studie lišily v tom, co podávaly, a tím by mohl být také do značné míry vysvětlen i námi pozorovaný efekt PRP. Ale na co konkrétně při nitrokloubním podání PRP cílíme? KOA je chronické onemocnění, které probíhá velmi variabilně a je tak možné, že se podáním

PRP nemusíme trefit do optimální fáze onemocnění. Důležitou otázkou je proto mechanismus účinku PPR. Tlumí zánět? Anebo tlumí zánět a startuje homeostatické procesy, což by umožňovalo současnou úlevu od bolestí i zlepšení funkce? Podle nedávných studií se ukazuje, že by efekt PRP mohl být vícerozměrný a klinicky užitečný, i když nevede k obnovení původní výšky hyalinní chrupavky. Prokázáno je anabolické, protizánětlivé a dilem i homeostatické působení. Anabolický účinek PRP je nesen růstovými faktory PDGF, TGF- β a IGF (44). Protizánětlivý vliv spočívá primárně v inhibici IL-1 β kaskády, zvýšené expresi extracelulárních matricových proteinů agrekanu a kolagenu typu II alfa a snižování aktivity NF κ B, jednoho z hlavních patogenetických mediátorů progresu osteoartrózy (10). Oceňuje se stimulace syntézy HA v synoviálních fibroblastech (3). Za zmínku stojí i LR (leukocyte rich) – varianta PRP, která obsahuje i leukocyty jako imunomodulátory zánětu. Předpokládá se, že takto obohacený produkt může o něco více podpořit hojení kloubních defektů – zejména u revmatoidní artritidy. Současně však může potencovat zánětlivý proces, což nepotřebujeme (16, 45).

Do určité míry je neznámou i způsob podání nitrokloubní substance, který by také mohl ovlivnit výsledek terapie. Automatickým předpokladem všech studií s nitrokloubním podáním léčebné substance je, že jsou všechny aplikace homogenní, tj. celá dávka je vždy správně aplikována do kloubní dutiny. Daný předpoklad však nemusí být vždy naplněn. Někdy se obsah aplikace vstříkne do synovialis, jindy se část dostane i do podkoží. Předpokládáme však, že nejspíše půjde o systematickou chybu, která postihuje všechny tyto studie bez rozdílu. S rozšířením diagnostického ultrazvuku by však i v této oblasti mohlo dojít k „homogenizaci“ cestou aplikace pod ultrazvukovou navigací, protože předchozí aplikace s rtg kontrastní látkou pro ověření skutečné intraartikulární aplikace je dosti nepraktická.

Síla evidence se odvíjí mimo jiné od dodržení aktuálně platných doporučení pro vedení RCTs. Všechny reprezentativní studie musí být dnes předem evidovány, ty nejprestižnější publikují dopředu také svůj protokol, snad v očekávání, že v rámci oponentního řízení či následné diskuse získají možnost korekce. Je proto jisté rozdíly, jestli dosáhneme výborný efekt u „nesprávně“ vedené studie, nežli střední u precizně vedené a publikované v top časopise, kde předpokládáme náročné oponentní řízení. V naší metastudii bylo možné podle GRADE kritérií zařadit čtyři studie mezi nejčestnější, sedm studií bylo provedeno na dobré úrovni, šest na nižší úrovni a jedna na nízké úrovni (tab. 3).

Další cestou ke zlepšení kvality výzkumu a síly možného doporučení odborných společností je unifikace klinických protokolů RCTs pro hodnocení intraartikulárního podání jakékoli substance, včetně PRP a snížení počtu používaných skórovacích systému, čímž se zlepší interpretace jejich výsledků.

V České republice je podávání PRP regulováno Státním ústavem pro kontrolu léčiv, resp. Ministerstvem zdravotnictví.

Tab. 3. Hodnocení kvality studií dle GRADE kritérií (24); + – velmi nízká, ++ – nízká, +++ – střední, ++++ – vysoká

Table 3. Evaluation of study quality according to GRADE criteria (24); + – very low, ++ – low, +++ – medium, ++++ – high

STUDIE	GRADE
Anz et al., 2022	+++
Bansal et al., 2021	+++
Barman et al., 2022	+++
Barman et al., 2023	+++
Chu et al., 2022	++++
Di Martino et al. 2022	++++
Dório et al., 2021	++++
Elik et al., 2020	++++
Elksniņš-Finogjevs et al., 2020	+++
Kesiktas et al., 2020	+++
Küçükakkaş et al., 2022	+++
Lewis et al., 2022	+++
Park et al., 2021	++++
Raeissadat et al., 2021	+++
Sun et al., 2022	+++
Yoshioka et al., 2024	+++
Zaffagnini et al., 2022	+++
Zhou et al., 2023	+++

Dle platné právní úpravy nesplňuje PRP definici krevního derivátu ani transfuzního přípravku, avšak jeho použití je možné pouze při respektování zákonných a odborných podmínek – tj. dodržení technologického postupu a indikace uvedené výrobcem, s použitím schváleného přístrojového vybavení pro výrobu autologního produktu (podle příslušné legislativy). Další důležitou podmínkou je, že výsledný produkt bude připraven a podán v rámci jednoho zdravotnického zařízení. Odpovědnost za aplikaci nese indikující lékař a poskytovatel zdravotnických služeb.

Limitace studie

Vyhodnocování efektu léčby pomocí PRP bylo komplikováno řadou metodologických potíží. Problémem RCTs byla již z povahy věci téma randomizace a zaslepení, kdy musí být u všech pacientů (i kontrol) odebrána venózní krev. Někteří autoři brali tuto nutnost jako porušení morálního principu a neprovedli ji. Samotnou limitací jsou i vlastnosti PRP, které nejsou u každého participanta stejné. Tím, že se jedná o autologní produkt, je jeho kompozice dána složením krevní plazmy a vlastnostmi trombocytů konkrétního respondenta, tj. jsou

zatížené interindividuální variabilitou. Limitaci dále představuje nejednotnost ve skórovacích systémech, které byly použity na kvantifikaci efektu PRP a nestejné časové období sledování efektu terapie.

ZÁVĚR

Naše metaanalýza prokázala signifikantní zlepšení stavu pacientů s KOA po aplikaci PRP, a to ve všech třech použitých parametrech (WOMAC, IKDC a VAS skóre). Ve 3. a 6. měsíci od podání bylo zlepšení větší, nežli je minimální klinicky významný rozdíl pro každé z těchto skóre. Rovněž v porovnání s HA a placebem byl efekt PRP výraznější 6 měsíců po podání. Všechna tato tvrzení je nutné chápat v kontextu poměrně vysoké heterogenity použitých studií. Přesto se domníváme, že naše metaanalýza poskytuje oporu pro Českou společnost pro ortopedii a traumatologii i Českou revmatologickou společnost, aby zařadily PRP do seznamu doporučených intervencí u KOA I. až III. stupně, u pacientů bez kontraindikace k použití této metody. ■

Literatura

- Alessio-Mazzola M, Lovisolo S, Sonzogni B, Capello AG, Repetto I, Formica M, Felli L. Clinical outcome and risk factor predictive for failure of autologous PRP injections for low-to-moderate knee osteoarthritis. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2021;29:23094990211021922.
- Allen KD, Thoma LM, Golightly YM. Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30:184-195.
- Anitua E, Sánchez M, Nurden AT, Zalduendo MM, de la Fuente M, Azofra J, et al. Platelet-released growth factors enhance the secretion of hyaluronic acid and induce hepatocyte growth factor production by synovial fibroblasts from arthritic patients. *Rheumatol Oxf Engl*. 2007;46:1769-1772.
- Anz AW, Plummer HA, Cohen A, Everts PA, Andrews JR, Hackel JG. Bone marrow aspirate concentrate is equivalent to platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis at 2 years: a prospective randomized trial. *Am J Sports Med*. 2022;50:618-629.
- Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, Kraus VB, Lohmander LS, Abbott JH, Bhandari M, Blanco FJ, Espinosa R, Haugen IK, Lin J, Mandl LA, Moilanen E, Nakamura N, Snyder-Mackler L, Trojan T, Underwood M, McAlindon TE. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27:1578-1589.
- Bansal H, Leon J, Pont JL, Wilson DA, Bansal A, Agarwal D, Preoteasa I. Platelet-rich plasma (PRP) in osteoarthritis (OA) knee: correct dose critical for long term clinical efficacy. *Sci Rep*. 2021;11:3971.
- Barman A, Bandyopadhyay D, Mohakud S, Sahoo J, Maiti R, Mukherjee S, Prakash S, Roy SS, Viswanath A. Comparison of clinical outcome, cartilage turnover, and inflammatory activity following either intra-articular or a combination of intra-articular with intra-osseous platelet-rich plasma injections in osteoarthritis knee: a randomized, clinical trial. *Injury*. 2023;54:728-737.
- Barman A, Prakash S, Sahoo J, Mukherjee S, Maiti R, Roy SS. Single intra-articular injection with or without intra-osseous injections of platelet-rich plasma in the treatment of osteoarthritis knee: a single-blind, randomized clinical trial. *Injury*. 2022;53:1247-1253.
- Bennell KL, Paterson KL, Metcalf BR, Duong V, Eyles J, Kasza J, Wang Y, Cicuttini F, Buchbinder R, Forbes A, Harris A, Yu SP, Connell D, Linklater J, Wang BH, Oo WM, Hunter DJ. Effect of intra-articular platelet-rich plasma vs placebo injection on pain and medial tibial cartilage volume in patients with knee osteoarthritis: the RESTORE randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326:2021-2030.
- van Buul GM, Koevoet WLM, Kops N, Bos PK, Verhaar JAN, Weinans H, Bernsen MR, van Osch GJ. Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes. *Am J Sports Med*. 2011;39:2362-2370.
- Chopin C, Geoffroy M, Kanagaratnam L, Dorilleau C, Ecarnot F, Siboni R, Salmon JH. Prognostic factors related to clinical response in 210 knees treated by platelet-rich plasma for osteoarthritis. *Diagnostics*. 2023;13:760.
- Chu J, Duan W, Yu Z, Tao T, Xu J, Ma Q, Zhao L, Guo JJ. Intra-articular injections of platelet-rich plasma decrease pain and improve functional outcomes

- than sham saline in patients with knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2022;30:4063–4071.
13. Coaccioli S, Sarzi-Puttini P, Zis P, Rinonapoli G, Varrassi G. Osteoarthritis: new insight on its pathophysiology. *J Clin Med.* 2022;11:6013.
 14. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, Thomas J. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Cochrane Editorial Unit, editor. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 10:ED000142.
 15. Dai W-L, Zhou A-G, Zhang H, Zhang J. Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* 2017;33:659–670.e1.
 16. Dejneke M, Moreira H, Płaczowska S, Barg E, Reichert P, Królikowska A. Leukocyte-rich platelet-rich plasma as an effective source of molecules that modulate local immune and inflammatory cell responses. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:8059622.
 17. DeLong JM, Russell RP, Mazzocca AD. Platelet-Rich Plasma: The PAW Classification System. *Arthroscopy.* 2012;28:998–1009.
 18. Di Martino A, Boffa A, Andriolo L, Romanini I, Altamura SA, Cenacchi A, Roverini V, Zaffagnini S, Filardo G. Leukocyte-rich versus leukocyte-poor platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis: a double-blind randomized trial. *Am J Sports Med.* 2022;50:609–617.
 19. Dório M, Pereira RMR, Luz AGB, Deveza LA, De Oliveira RM, Fuller R. Efficacy of platelet-rich plasma and plasma for symptomatic treatment of knee osteoarthritis: a double-blinded placebo-controlled randomized clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22:822.
 20. Elik H, Doğu B, Yılmaz F, Begoğlu FA, Kuran B. The efficiency of platelet-rich plasma treatment in patients with knee osteoarthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2020;33:127–138.
 21. Elksniņš-Finogejevs A, Vidal L, Pere-distijs A. Intra-articular platelet-rich plasma vs corticosteroids in the treatment of moderate knee osteoarthritis: a single-center prospective randomized controlled study with a 1-year follow up. *J Orthop Surg.* 2020;15:257.
 22. Filardo G, Previtali D, Napoli F, Candrian C, Zaffagnini S, Grassi A. PRP Injections for the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cartilage.* 2021;13:364S–375S.
 23. Giorgino R, Albano D, Fusco S, Peretti GM, Mangiavini L, Messina C. Knee osteoarthritis: epidemiology, pathogenesis, and mesenchymal stem cells: what else is new? An update. *Int J Mol Sci.* 2023;24:6405.
 24. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid-Based Med.* 2013;6:50–54.
 25. Higgins JPT. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327:557–560.
 26. Hohmann E, Tetsworth K, Glatt V. Is platelet-rich plasma effective for the treatment of knee osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis of level 1 and 2 randomized controlled trials. *Eur J Orthop Surg Traumatol Orthop Traumatol.* 2020;30:955–967.
 27. Hong JW, Noh JH, Kim D-J. The prevalence of and demographic factors associated with radiographic knee osteoarthritis in Korean adults aged ≥ 50 years: the 2010–2013 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One.* 2020;15:e0230613.
 28. Ivander G, Anggono Y. A comparison of intra-articular hyaluronic acid and platelet-rich plasma for knee osteoarthritis: a systematic review. *Orthop Rev.* 2024;16:94236.
 29. Kesiktas FN, Dernek B, Sen EI, Albayrak HN, Aydin T, Yildiz M. Comparison of the short-term results of single-dose intra-articular peptide with hyaluronic acid and platelet-rich plasma injections in knee osteoarthritis: a randomized study. *Clin Rheumatol.* 2020;39:3057–3064.
 30. Küçükakkaş O, Aydin T, Yurdakul OV. Evaluation of the effect of intra-articular platelet-rich plasma and hyaluronic acid injections on femoral cartilage thickness in chronic knee osteoarthritis. *Acta Orthop Belg.* 2022;88:811–819.
 31. Laudy ABM, Bakker EWP, 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;49:657–672.
 32. Lewis E, Merghani K, Robertson I, Mulford J, Prentice B, Mathew R, Van Winden P, Ogden K. The effectiveness of leukocyte-poor platelet-rich plasma injections on symptomatic early osteoarthritis of the knee: the PEAK randomized controlled trial. *Bone Joint J.* 2022;104-B:663–671.
 33. Li D, Li S, Chen Q, Xie X. The prevalence of symptomatic knee osteoarthritis in relation to age, sex, area, region, and body mass index in china: a systematic review and meta-analysis. *Front Med.* 2020;7:304.
 34. Overton C, Nelson AE, Neogi T. Osteoarthritis treatment guidelines from six professional societies: similarities and differences. *Rheum Dis Clin North Am.* 2022;48:637–657.
 35. Park Y-B, Kim J-H, Ha C-W, Lee D-H. Clinical efficacy of platelet-rich plasma injection and its association with growth factors in the treatment of mild to moderate knee osteoarthritis: a randomized double-blind controlled clinical trial as compared with hyaluronic acid. *Am J Sports Med.* 2021;49:487–496.
 36. Raeissadat SA, Ghazi Hosseini P, Bahrami MH, Salman Roghani R, Fathi M, Gharooee Ahangar A, Darvish M. The comparison effects of intra-articular injection of platelet rich plasma (PRP), plasma rich in growth factor (PRGF), hyaluronic acid (HA), and ozone in knee osteoarthritis: a one year randomized clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22:134.
 37. Saltzman BM, Leroux T, Meyer MA, Basques BA, Chahal J, Bach BR Jr, Yanke AB, Cole BJ. The therapeutic effect of intra-articular normal saline injections for knee osteoarthritis: a meta-analysis of Evidence Level I Studies. *Am J Sports Med.* 2017;45:2647–2653.
 38. Silvestre A, Lintingre P-F, Pesquer L, Meyer P, Moreau-Durieux M-H,

- Dallaudiére B. Retrospective analysis of responders and impaired patients with knee osteoarthritis treated with two consecutive injections of very pure platelet-rich plasma (PRP). *Bioengineering*. 2023;10:922.
39. Singh H, Knapik DM, Polce EM, Eikani CK, Bjornstad AH, Gursoy S, Perry AK, Westrick JC, Yanke AB, Verma NN, Cole BJ, Chahla JA. Relative efficacy of intra-articular injections in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Am J Sports Med*. 2022;50:3140-3148.
 40. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
 41. Sun S-F, Lin G-C, Hsu C-W, Lin H-S, Liou I-H, Wu S-Y. Comparing efficacy of intraarticular single crosslinked Hyaluronic acid (HYAJOINT Plus) and platelet-rich plasma (PRP) versus PRP alone for treating knee osteoarthritis. *Sci Rep*. 2021;11:140.
 42. Wang Q, Runhaar J, Kloppenburg M, Bouders M, Bijlsma JWJ, Bierma-Zeinstra SMA, CREDO expert group. Evaluation of the diagnostic performance of American College of Rheumatology, EULAR, and National Institute for Health and Clinical Excellence criteria against clinically relevant knee osteoarthritis: data from the CHECK cohort. *Arthritis Care Res*. 2024;76:511-6.
 43. Weibrich G, Kleis WKG, Hafner G, Hitzler WE. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. *J Cranio-Maxillofac Surg*. 2002;30:97-102.
 44. Xie X, Zhang C, Tuan RS. Biology of platelet-rich plasma and its clinical application in cartilage repair. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:204.
 45. Yadav S. Discussing the debate: leukocyte-rich platelet-rich plasma versus leukocyte-poor platelet-rich plasma. *Cureus*. 2024;16:e58381.
 46. Yoshioka T, Arai N, Sugaya H, Taniguchi Y, Kanamori A, Goshō M, Okuno K, Kikuchi N, Hyodo K, Aoto K, Yamazaki M. The effectiveness of leukocyte-poor platelet-rich plasma injections for symptomatic mild to moderate osteoarthritis of the knee with joint effusion or bone marrow lesions in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Sports Med*. 2024;52:2493-502.
 47. Zaffagnini S, Andriolo L, Boffa A, Poggi A, Cenacchi A, Busacca M, Kon E, Filarido G, Di Martino A. Microfragmented adipose tissue versus platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis: a prospective randomized controlled trial at 2-year follow-up. *Am J Sports Med*. 2022;50:2881-2892.
 48. Zhang J-Y, Xiang X-N, Yu X, Liu Y, Jiang H-Y, Peng J-L, He C-Q, He H-C. Mechanisms and applications of the regenerative capacity of platelets-based therapy in knee osteoarthritis. *Biomed Pharmacother*. 2024;178:117226.
 49. Zhou Y, Li H, Cao S, Han Y, Shao J, Fu Q, Wang B, Wu J, Xiang D, Liu Z, Wang H, Zhu J, Qian Q, Yang X, Wang S. Clinical efficacy of intra-articular injection with P-PRP versus that of L-PRP in treating knee cartilage lesion: a randomized controlled trial. *Orthop Surg*. 2023;15:740-749.