

# Avokado/sojaunsaponifiables til behandling af knæ- og hoftedledsartrose

Peter Angermann

Speciallægeklinik, Brøndby

## Resume

Avokado/sojaunsaponifiables (ASU) er et ekstrakt, der er fremstillet på basis af avokado- og sojaolie og har været godkendt som lægemiddel mod slidgigt i Frankrig igennem flere år. Det forhandles nu i Danmark som kosttilskud. ASU er undersøgt in vitro og i dyrestudier, og resultaterne af disse studier tyder på, at ekstraktet virker antiinflammatorisk, ligesom der er påvist en stimulation af kondrocytternes proteoglykansyntese. Der foreligger fire randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske studier vedrørende behandling af slidgigt i hofte og knæ med ASU. Resultaterne af disse studier tyder på en effekt af ASU på symptomerne, men ikke på de strukturelle forandringer ved slidgigt.

Slidgigt udgør et stort lægeligt og socialt problem, som må forventes at forstærkes i fremtiden pga. stigende levealder og befolkningens forventning om et højt aktivitetsniveau. Den væsentligste primære behandling af slidgigt er nonfarmakologisk og omfatter information, reduktion af overvægt og fysisk træning. Alligevel bliver medikamentel behandling med enten paracetamol eller *non-steroid anti-inflammatory drugs* (NSAID) ofte nødvendig. Ved behandling af slidgigt er den smertestillende effekt af disse midler dog kun moderat, og NSAID's bivirkninger udgør et problem, især ved langtidsbehandling. Forskellige naturligt forekommende stoffer og ekstrakter nyder stor popularitet blandt slidgigtpatienter. Det drejer sig bl.a. om fiskeolie og ingefærekstrakt, der har været forhandlet som henholdsvis naturlægemiddel og kosttilskud igennem flere år, og endvidere glukosamin, der blev registreret som lægemiddel i Danmark i efteråret 2003. Den væsentligste fordel ved naturligt forekommende stoffer er, at der kun er relativt få - og ingen alvorlige - bivirkninger.

Avokado/sojaunsaponifiables (ASU) fremstilles på basis af avokado- og sojaolie i blandingsforholdet 1:2 [1]. Det færdige produkt består af den del af råstoffet, som ikke danner sæbe ved hydrolyse under tilsætning af hydroksid i ethanol [1, 2]. ASU består af flere forskellige stoffer, herunder 30-50% stero-ler, 5-10% tokoferoler og ca. 5% polyoler, men ca. 50% af avokadofractionen udgøres af otte stoffer med en homogen struktur bestående af en foryl kerne hvortil er hæftet en mono- eller polyumættet sidekæde med 13-17 kulstofatomer [1].

ASU har været registreret som lægemiddel i Frankrig igennem flere år til behandling af slidgigt og er nu introduceret i

Danmark som kosttilskud. Da dette ekstrakt er undersøgt videnskabeligt i et vist omfang, og da det er blevet vurderet positivt i et Cochrane-review [3], findes det velbegrundet at præsentere de foreliggende videnskabelige undersøgelser.

## In vitro-forsøg og dyreeksperimentelle studier

I in vitro-forsøg med tilsætning af interleukin-1 $\beta$  til kondrocytter fra raske kaniner [4], fra raske mennesker [1] og fra patienter med osteoartrose [2] samt til synoviocyter fra patienter med leddegigt [4] og humane gingivale fibroblaster [5] er der påvist en hæmning af interleukin-1 $\beta$ 's katabole effekter ved tilsætning af ASU i koncentrationer på 0,5-10  $\mu$ g pr. ml.

ASU's syntesestimulerende effekt er vurderet i to in vitro-studier. *Henrotin et al* fandt således i et studie af osteoartrotiske kondrocytter hos mennesker, at den reducerede syntese af agrecan efter tilsætning af interleukin-1 $\beta$  blev stimuleret ved tilsætning af ASU med en langsomt indsættende effekt [2]. I et studie af kondrocytter fra raske kalve fandtes en stimulerende effekt af ASU i koncentrationer på 10  $\mu$ g pr. ml og 25  $\mu$ g pr. ml på ekspressionen af den vigtige vækstfaktor *transforming growth factor*  $\beta$  [6].

I dyreforsøg med mus [7] og får [8] er der påvist en beskedent positiv effekt af ASU på de strukturelle forandringer ved osteoartrose.

## Kliniske studier

Der foreligger et belgisk og tre franske kliniske studier, som alle er randomiserede og dobbeltblindede multicenterstudier.

I studierne indgik der patienter med veldefineret osteoartrose i knæ- eller hofted. Patienterne blev allokeret til behandling med enten ASU eller placebo. Behandlingsresultatet blev i alle fire studier vurderet ud fra såvel *per protocol*- som *intention-to-treat*-kriterier med effektparametre som anført i **Tabel 1**. I studierne indgik der i alt 422 patienter i behandlingsgrupperne og 328 patienter i placebogrupeperne. Der rapporteredes om bivirkninger af 123 patienter i behandlingsgrupperne og af 92 patienter i placebogrupeperne. De rapporterede bivirkninger i begge grupper var hyppigst gastrointestinale. Der registreredes ikke klart allergiske bivirkninger og ingen alvorlige bivirkninger.

## Diskussion

De fire publicerede kliniske studier er af høj metodologisk kvalitet, hvilket også var konklusionen i en metaanalyse publiceret i 2003 [13]. Det skal dog fremhæves, at alle fire studier var sponsoreret af den samme franske lægemiddelproducent.

Effekten af ASU ved behandling af patienter med osteoar-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Tabel 1.** De publicerede randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske studier.

Studie	Patienter n	Behandlingsvarighed	Observations-tid	Effekt-parametre	Resultat
<i>Blotman et al, 1997 [9]</i>	163	3 måneder	0	VAS for smerter NSAID-forbrug PGA IGA	VAS for smerter nonsignifikant, øvrige signifikante
<i>Maheu et al, 1998 [10]</i>	164	6 måneder	2 måneder	Lequesne Index VAS for smerter VAS for funktion NSAID-forbrug PGA IGA	Alle parametre signifikante
<i>Appelboom et al, 2001 [11]</i>	260	3 måneder	0	Lequesne Index VAS for smerter NSAID-forbrug PGA IGA	Alle parametre signifikante
<i>Lequesne et al, 2002 [12]</i>	163	2 år	0	Radiologiske kriterier Lequesne Index VAS for smerter NSAID-forbrug PGA IGA	Både radiologiske og kliniske parametre nonsignifikante

VAS: visuel analog skala  
NSAID: *non-steroid anti-inflammatory drugs*  
PGA: Patients Global Assessment  
IGA: Investigators Global Assessment

trose i knæ- eller hofteled igennem tre til seks måneder blev vurderet i tre af de fire kliniske studier omfattende 587 patienter [9-11]. Der blev i alle tre studier fundet signifikant bedre symptomdæmpende effekt af ASU end af placebo. I ingen af disse studier blev det forsøgt analyseret, om der var en sammenhæng mellem graden af osteoartrose og effekten af ASU. Sammenhængen mellem dosis og effekt blev vurderet i et af studierne omfattende 260 patienter, hvor det blev konkluderet, at der ikke var forskel på den symptomdæmpende effekt af 300 mg og 600 mg ASU daglig [11]. I studiet af *Maheu et al* blev det konkluderet, at ASU havde en protraheret effekt på slidgigtssymptomerne [10]. Dette blev begrundet med en stigning i succesprocenten fra 39 til 48 i den behandlingsfri observationsperiode på to måneder, men i samme periode var der en lignende stigning af succesprocenten i placebogruppen, nemlig fra 18 til 26, hvilket ikke diskuteres af forfatterne. I tre af studierne blev den kliniske effekt af ASU vurderet en gang månedlig i behandlingsperioden, og i alle tre studier blev det påvist, at den symptomdæmpende effekt af ASU først blev målelig efter mere end en måneds behandling.

I langtidsstudiet af *Lequesne et al*, som forløb over to år, fandt man ingen effekt af ASU på den radiologiske progression af let til moderat hofteartrose sammenlignet med placebo og tilsvarende ej heller langtidseffekt af ASU på symptomerne ved slidgigt [12].

ASU indeholder en blanding af forskellige stoffer, hvoraf flere, herunder tokoferoler, vides at have en antiinflammatorisk effekt. De hidtil publicerede undersøgelser tyder på, at effekten af ASU er multifaktoriel, og nogen isoleret virknings-

mekanisme er ikke påvist. Det væsentligste resultat af ASU i in vitro-forsøg og dyreforsøg er en hæmning af interleukin-2 $\beta$ 's katabole effekt på kondrocytter og synoviocyter [1, 2, 4]. De refererede dyreeksperimentelle studier med mus og får tyder på en beskeden positiv effekt af ASU på de strukturelle forandringer ved osteoartrose [7, 8], som kan være formidlet via en stimulation af kondrocyternes frigørelse af *transforming growth factor*  $\beta$  [6].

Det konkluderes, at resultaterne af de foreliggende studier tyder på en langsomt indsættende effekt af 300 mg ASU daglig på symptomerne ved slidgigt, men at der er behov for yderligere undersøgelser – især uafhængige – før ASU's plads i behandlingen af slidgigt endeligt kan vurderes. Der er ikke påvist en klinisk betydende effekt på forløbet af osteoartrose.

Korrespondance: *Peter Angermann*, Gildhøj Speciallægeklinik, Brøndbyvester Boulevard 16, DK-2605 Brøndby. E-mail: [angermann@gild.dk](mailto:angermann@gild.dk)

Antaget: 23. september 2004  
Interessekonflikter: Ingen angivet

#### Litteratur

- Henrotin YE, Labasse AH, Jaspar JM et al. Effects of three avocado/soybean unsaponifiable mixtures on metalloproteinases, cytokines and prostaglandin E2 production by human articular chondrocytes. *Clin Rheumatol* 1998;17:31-9.
- Henrotin YE, Sanchez C, Deberg MA et al. Avocado/soybean unsaponifiables increase aggrecan synthesis and reduce catabolic and proinflammatory mediator production by human osteoarthritic chondrocytes. *J Rheumatol* 2003;30:1825-34.
- Little CV, Parsons T, Logan S. Herbal therapy for treating osteoarthritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4. Art. No.: CD002947. DOI: 10.1002/14651858.CD002947.
- Mauviel A, Loyau G, Pujol JP. Effet des insaponifiables d'avocat/soja (piascledine) sur l'activité collagénolytique de cultures de synoviocytes rhumatoï-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- des humains et de chondrocytes articulaires de lapin traités par l'interleukine-1. *Rev Rhum* 1991;58: 241-5.
5. Kut-Lasserre C, Miller CC, Ejeil AL et al. Effect of avocado and soybean unsaponifiables on gelatinase A (MMP-2), stromelysin (MMP-3), and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase (TIMP-1 and TIMP-2) secretion by human fibroblasts in culture. *J Periodontol* 2001;72:1685-94.
  6. Boumediene K, Felisaz N, Bogdanowicz P et al. Avocado/soya unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor b1 and b2 in cultured articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 1999;42:148-56.
  7. Khayyal MT, El-Ghazaly MA. The possible »chondroprotective« effect of the unsaponifiable constituents of avocado and soya in vivo. *Drugs Exptl Clin Res* 1998;24:41-50.
  8. Cake MA, Read RA, Guillou B et al. Modification of articular cartilage and subchondral bone pathology in an ovine meniscectomy model of osteoarthritis by avocado and soya unsaponifiables (ASU). *Osteoarthritis Cartil* 2000;8:404-11.
  9. Blotman F, Maheu E, Wulwik A et al. Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. *Rev Rhum* 1997;64:825-34.
  10. Maheu E, Mazières B, Valat JP et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip. *Arthritis Rheum* 1998;41:81-91.
  11. Appelbloom T, Schuermans J, Verbruggen G et al. Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 2001;30:242-7.
  12. Lequesne M, Maheu E, Cadet C et al. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Care Res* 2002;47:50-8.
  13. Ernst E. Avocado-soybean unsaponifiables (ASU) for osteoarthritis – a systematic review. *Clin Rheumatol* 2003;22:285-8.

## Mikroglia – biologi og sygdomsmæssig relevans

Ph.d.-stipendiat Martin Wirenfeldt,  
ph.d.-studerende Rune Ladeby, læge Ishar Dalmau,  
professor Richard B. Banati & professor Bente Finsen

Syddansk Universitet, Medicinsk Bioteknologisk Center og  
University of Sydney, Ramaciotti Centre for Brain Imaging,  
Brain-Mind Research Institute and School of Medical Radiation  
Sciences

### Resume

Mikroglia, der udgør centralnervesystemets hvilende makrofag-system, spiller en central rolle i inflammatoriske processer og akut og kronisk degenerativ sygdom i hjernen og rygmarven. På det seneste er det blevet muligt at udnytte mikroglia i diagnostik, da reaktiv mikrogliose kan visualiseres ved positronemissionstomografi. Tilsyneladende har mikroglia-celler også terapeutisk et potentiale i kraft af rekruttering af mikrogliale *precursor*-celler fra blodbanen, hvilket muliggør læsionsspecifik introduktion af genmodificerede celler ind i centralnervesystemet. Den viden, der i dag findes om mikroglia funktion, er i høj grad tilvejebragt på baggrund af dyreeksperimentelle studier af det patologiske centralnervesystem. Skønt der i dag eksisterer en relativt stor viden om disse cellers patofysiologiske betydning, er deres biologiske funktion i det udviklende og det normale mature centralnervesystem stadig overvejende ukendt.

De cellulære bestanddele i centralnervesystemets parenkym kan inddeles i nerveceller og gliaceller. Gliaceller blev første gang beskrevet under betegnelsen *Neuroglia* i midten af det 19. århundrede af den tyske patolog *Rudolph Virchow* [1]. I 1913 beskrev den spanske neuroanatom *Santiago Ramón y Cajal*, hvad han kaldte nervesystemets tredje element – ud over nerve- og gliaceller [2]. Dette tredje element blev nogle

år senere opdelt af en anden spansk videnskabsmand *Pío del Río-Hortega* i to forskellige celletyper oligodendroglia og mikroglia i forbindelse med hans udvikling af den sølvkarbonatfarvning, der blev den første specifikke farvemethode til visualisering af mikroglia [3-5]. Dette var den egentlige start på mikroglia-biologien, på trods af den tyske neuropatolog *Franz Nissl*'s beskrivelse i 1899 af *Stäbchenszellen*, der senere blev vist at være den specielle type reaktive mikroglia, der kendes som *rod cells* [6]. Nissl havde brugt patologisk væv og understregede disse cellers relevans primært inden for diagnostik, hvilket sandsynligvis var medvirkende til, at han ofte ikke nævnes som den egentlige opdager af mikroglia. Siden midten af 1980'erne har nye enzym- og senere immunhistokemiske farvemethoder muliggjort en reproducerbar visualisering af disse celler, hvilket har ført til en ekspansion i udforskningen af og antallet af publikationer vedr. mikroglia (**Figur 1**) [7].

### Oprindelse og udvikling

*Del Río-Hortega* foreslog, at mikroglia's embryonale oprindelse var mesodermal i modsætning til centralnervesystemets andre cellulære bestanddele af ektodermal oprindelse [5]. Der er i dag enighed om, at mikroglia er af mesodermal afstamning, og at de som mesodermale precursorceller migrerer ind i det udviklende centralnervesystem i fosterlivets sidste trimester og tidligt postnalt [8]. Precursorcellernes kolonisering af det immature parenkym sker dels fra pia mater på centralnervesystemets overflade fra få helt specifikke lokalisationer *microglial fountains*, som også beskrevet af *del Río-Hortega* [3, 5, 9], dels som celler, der fra blodbanen vandrer ind og koloniserer parenkymet [10]. De mikrogliale *precursor*-celler differentierer først til amoeboid mikroglia og senere postnalt til primitive ramificerede mikroglia, som i forbindelse med hjernens udvikling undergår en udtalt proliferation for så at uddifferen-