

# Chondroitinsulfat bei Kniegelenkarthrose

Aktualisierung der EULAR-Empfehlungen gefordert

Die EULAR-Empfehlungen zur Behandlung von Arthrosepatienten sind einige Jahre alt. An einem Satellitensymposium der Firma IBSA anlässlich des EULAR-Kongresses in Kopenhagen ging es um die Frage, inwieweit diese Empfehlungen aufgrund neuer Studien einer Aktualisierung bedürfen.

## RENATE BONIFER

Bei rund 30 Prozent aller über 65-Jährigen finden sich radiologische Anzeichen einer Arthrose, und ein Drittel davon leidet unter entsprechenden Symptomen», bezifferte Professor Burkhard F. Leeb, Landesklinikum Stockerau, Österreich, das Ausmass der Arthroseproblematik in den westlichen Industrieländern. Am häufigsten ist die Arthrose des Kniegelenks. Die Kniegelenkarthrose ist darum auch diejenige Arthrosemanifestation, zu der die meisten Studiendaten vorliegen, während die Arthrose der Fingergelenke – gemessen an den verfügbaren Publikationen – zu den «vergessenen Krankheiten» zu zählen scheint. Die derzeit gültigen EULAR-Empfehlungen zur Therapie der Kniegelenkarthrose sind sechs Jahre alt. Hier erscheine eine Aktualisierung angesichts kürzlich publizierter Studien angebracht, sagte Burkhard Leeb. Die Therapieempfehlungen bei Hüftarthrose seien jedoch nach wie vor auf dem neuesten Stand, während bei der Fingergelenkarthrose aufgrund der sehr dürftigen Datenlage noch keine Aktualisierung möglich sei.

Für Professor André Kahan, Cochin Hospital Paris, stand ausser Frage, dass

eine Aktualisierung der EULAR-Richtlinien notwendig sei: «Es ist an der Zeit, insbesondere die Richtlinien für die Behandlung der Kniegelenkarthrose zu ändern», forderte er in Kopenhagen. Wegen seiner klar strukturerhaltenden Wirkung sei Chondroitinsulfat hier das Medikament der Wahl, meinte der Erstauteur der kürzlich publizierten STOPP-Studie (Study on Osteoarthritis Progression Prevention) (1). André Kahan begründete seine Forderung nicht nur mit seiner eigenen Studie. Er präsentierte in Kopenhagen eine Metaanalyse von PD Dr. Daniel Übelhart, Zürich, und Professor Florent De Vathair, Paris, in welcher die Rohdaten aus zehn randomisierten, plazebokontrollierten Studien zur Kniegelenkarthrose mit hochreinem Chondroitinsulfat berücksichtigt wurden. Übelhart und De Vathair errechneten die Effektgrössen der Wirksamkeit von Chondroitinsulfat («effect size») bezüglich der Symptomatik anhand der Schmerzabnahme nach drei und/oder sechs Monaten sowie der strukturellen Wirkung anhand der radiologischen Gelenkspaltveränderung nach 12 und/oder 24 Monaten. Bei der Arthrose spricht man ab einer Effektgrösse von 0,8 von einem grossen therapeutischen Effekt ( $\geq 0,5$ : moderat;  $\leq 0,2$ : klein).

Satellitensymposium «Structure modification in osteoarthritis: Time to update the guidelines»  
EULAR Kopenhagen, 11. Juni 2009

Sponsoren:  
IBSA und Laboratoires Génévriére

Die Effektgrösse bezüglich der Schmerzlinderung nach drei Monaten betrug für Chondroitinsulfat 0,43 (95%-KI: 0,23–0,63), nach sechs Monaten waren es 0,66 (95%-KI: 0,37–0,95). Die Effektgrösse für die strukturerhaltende Wirkung, das heisst das Aufhalten der Gelenkspaltverengung, betrug -0,32 (95%-KI: -0,44 bis -0,20); die Progression der Gelenkspaltverengung war mit Chondroitinsulfat also geringer als ohne.

## Datenqualität und Erfassungszeiträume

André Kahan betonte, dass dieser Metaanalyse die Rohdaten der einzelnen Studien zugrunde gelegt wurden. Für die Bewertung der Wirksamkeit von Medikamenten in Arthrostudien sei es gleichermassen wichtig, den Zeiträumen für die Erfassung symptomatischer und struktureller Effekte richtig zu wählen. Allfällige Veränderungen struktureller Parameter, wie die Entwicklung des Gelenkspalts, werden erst nach vielen Monaten deutlich, sodass diese erst nach zwei bis drei Jahren ausgewertet werden sollten. Anders sieht es bei den Symptomen aus: «Schmerz sollte man nur in den ersten sechs Monaten betrachten, auch in Langzeitstudien. Später ist das nicht mehr sinnvoll», sagte Kahan und

begründete dieses Zeitfenster mit dem natürlichen fluktuierenden Verlauf der Arthrosesymptomatik und seinen Erfahrungen aus der STOPP-Studie. Hier war nach zwölf Monaten kein Unterschied mehr bezüglich der Schmerzen zwischen Placebo- und Chondroitinsulfatgruppe messbar gewesen. Man sollte für die Zukunft neben den therapeutischen EULAR-Empfehlungen auch Richtlinien für die Erfassung therapeutischer Effekte in Arthrostudien erarbeiten, schlug Kahan vor.

### STOPP-Studie: Profitieren nur Patienten mit höherem BMI?

In die STOPP-Studie wurden insgesamt 622 Kniegelenkarthrosepatienten (313 Placebo, 309 mit 800 mg/Tag Chondroitinsulfat) im Alter zwischen 45 und 80 Jahren eingeschlossen, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns einen VAS-Schmerzwert von mindestens 30 Millimeter angaben; ausgeschlossen wurden Patienten mit schwerer Kniegelenkarthrose (Kellgren/Lawrence Grad 4). Bei Studienbeginn sowie nach 12, 18 und 24 Monaten erfolgten Röntgenaufnahmen der Knie. Diese Aufnahmen wurden anonymisiert von zwei unabhängigen Gutachtern bewertet, wobei sich eine sehr gute Übereinstimmung ergab. Primärer Endpunkt war die Verringerung der Gelenkspaltweite.

Nach zwei Jahren war die Abnahme der Gelenkspaltweite in der Chondroitinsulfatgruppe statistisch signifikant geringer als in der Placebogruppe (-0,07 vs. -0,31 mm). Der Anteil der progredienten Patienten (Abnahme der minimalen Gelenkspaltweite um  $\geq 0,25$  mm) mit Chondroitinsulfat betrug 28 Prozent und in der Placebogruppe 41 Prozent. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 33 Prozent (95%-KI: 16–46%) und einer «number needed to treat» (NNT) von 8. Statistisch betrachtet müssen demnach acht Patienten mit Chondroitinsulfat behandelt werden, um bei einem von ihnen die radiologisch messbare Progression von  $\geq 0,25$  mm Abnahme der Gelenkspaltweite zu verhindern. Auch bei einer strengeren Definition der Progression (Abnahme der minimalen Gelenkspaltweite um  $\geq 0,5$  mm)

zeigte sich noch ein Vorteil für Chondroitinsulfat (13% vs. 27%).

Der BMI war der einzige patientenrelevante Faktor, der sowohl die symptomatische wie die strukturelle Entwicklung beeinflusste, sagte André Kahan. Bei schlanken Arthrosepatienten (BMI 20–25) zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen Placebo- und Verumpatienten, während dieser bei einem BMI von 25 bis 30 und darüber deutlich wurde.

### Topische, systemische und intraartikuläre Medikamente

Professor Jean-Pierre Pelletier, Universität Montreal, bestätigte, dass Chondroitinsulfat mittlerweile zu den sogenannten «disease modifying drugs» gegen Arthrose (DMOAD) gezählt werde. Es gebe zwar eine Reihe von Medikamenten, die ihre Wirksamkeit hinsichtlich einer Verzögerung der Arthroseprogression, insbesondere bei Kniegelenkarthrose, unter Beweis gestellt hätten. Die meisten Studien und Beweise für einen DMOAD-Effekt gebe es aber für Chondroitinsulfat und Glukosamin, sagte er, wobei das Chondroitinsulfat sich nicht nur bei Arthrose der Knie-, sondern auch der Fingergelenke bewährt habe. Die Wirtschaftswissenschaftlerin Professor Rosanna Tarricone vom Centre of Research on Health and Social Care Management CERGIS an der Bocconi Universität Mailand präsentierte auf dem Satellitensymposium ein weiteres Argument für den Gebrauch von Chondroitinsulfat. Nach ihren Modellrechnungen wären grosse Einsparungen möglich, wenn Arthrosepatienten diese Substanz anstelle von NSAID einnehmen würden.

Breiter ist die Palette der symptomatisch wirksamen Arthrosemedikamente. Jean-Pierre Pelletier nannte neben den sogenannten SYSADOA (symptomatic slow acting drug in osteoarthritis) Chondroitinsulfat, Glukosaminsulfat, Diacerin und ASU (Avocado-Soja-Ölextrakt) die schmerz- beziehungsweise entzündungshemmenden Medikamente Paracetamol, NSAID und Opioiden. Für topische NSAID wie Diclofenac-haltige Pflaster, Salben und Gele spräche zum einen die

verminderte systemische Exposition, ein geringeres Risiko unerwünschter Neben- und Wechselwirkungen sowie die Tatsache, dass topische und orale NSAID eine ähnliche Wirksamkeit bei Arthrose hätten. Pelletier riet zu einem vernünftigen Gebrauch intraartikulärer Injektionen bei Patienten mit Gelenkergüssen und/oder Anzeichen einer Entzündung: «Während Kortikosteroide eine rasche Schmerzlinderung bewirken, die nach etwa vier bis zwölf Wochen wieder abnimmt, setzt die Wirkung von Hyaluronsäure verzögert ein und hält dafür länger an.» Ein Vergleich (2) zwischen Hyaluronsäure und Hylan, einem Hyaluronsäurederivat mit höherem Molekulargewicht, hatte vor zwei Jahren ergeben, dass beide Präparate etwa gleich wirken, bei Hylan jedoch mit einer höheren Nebenwirkungsrate gerechnet werden müsse, berichtete Pelletier. ■

Interessenlage: Der Bericht wurde von IBSA, Institut Biochimique SA, finanziell unterstützt.

Literaturhinweise:

1. Kahan A. et al.: Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis. The study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 524–533.
2. Reichenbach S. et al.: Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1410–1418.

Renate Bonifer