

Ein neues Verständnis der Arthrose und ihrer Behandlung mit Chondroitinsulfat

Chronische Entzündungen scheinen für die Entstehung und die Progression der Arthrose eine weitaus wichtigere Rolle zu spielen als bislang angenommen. An zwei Symposien der Firmen Bioiberica und IBSA während des Jahreskongresses der Europäischen Rheumaliga (EULAR) in Madrid wurden neue Arbeiten vorgestellt, die zeigen, dass Chondroitinsulfat in der Lage ist, in die Entzündungskaskaden einzugreifen. Darin könnte der Schlüssel für das Verständnis der schmerzlindernden und strukturerhaltenden Wirkung von Chondroitinsulfat liegen.

Obwohl der initiale Schaden, der zur Entstehung einer Arthrose führt, in der Regel durch Verletzungen mit strukturellen Veränderungen des Gelenkes gelegt wird, zeigen neuere Studien immer deutlicher, dass für die Krankheitsprogression neben Veranlagung, Übergewicht und Ernährung vor allem auch chronische Entzündungen ausschlaggebend sind.

Neues Verständnis der Arthrose

Entzündungen sind die Folge einer komplexen Kaskade verschiedener Faktoren. So führen starke mechanische Belastungen zu einer sofortigen Hochregulation von Zytokinen. Zudem fördern die bei persistierendem Stress aktivierten Matrixmetalloproteinasen und metabolische Veränderungen (z.B. die Umwandlung von Phospholipiden in Ameisensäure) die Aufrechterhaltung oder Verschlimmerung des Entzündungszustandes. In diesem Zusammenhang rücken neu auch angiogenetische Prozesse in den Fokus des Interesses, erläuterte Prof. Dr. Yves Henrotin, Direktor der «Bone and Cartilage Research Unit» der Universität Liège in Belgien. Während gesunder adulter Gelenkknorpel weder Blutgefäße noch Nerven enthält, weist arthrotischer Knorpel aus subchondralem Knochen eingewachsene Blutgefäße auf. Weshalb es zu solchen angiogenetischen Prozessen kommt, ist bislang weitgehend unklar. Sie scheinen jedoch mit einer verstärkten Chondrozyten-Differenzierung in Zusammenhang zu stehen. Studien zufolge, so Henrotin, triggert die Angiogenese die chondrale Verknöcherung beziehungsweise die Bildung von Osteophyten.

Chondroitinsulfat:

antientzündlich, antikatabol, antioxidativ und antiangiogen

Kann man dieser Entwicklung entgegenwirken? Das Glykosaminoglykan Chondroitinsulfat ist ein natürlicher Bestandteil der Proteoglykane, die zusammen mit den Kollagenfasern den Gelenkknorpel bilden. Extrahiert aus Knorpel tierischer Herkunft und hochgereinigt ist es auch ein Wirkstoff, der – oral verabreicht – von der EULAR und der OARSI (Osteoarthritis Research Society International) zur Behandlung



Prof. Dr. Yves Henrotin



Prof. Dr. Pascal Richette

(Fotos: Klaus Duffner)

der Arthrose empfohlen wird. Neuere In-vitro-Untersuchungen zeigen, so Henrotin, dass Chondroitinsulfat physiologisch aktiv ist, sowohl antiinflammatorische als auch antikatabole Effekte aufweist und sich so hemmend in die Entzündungskaskade einschaltet (1). Zum Beispiel wirke es durch Herunterregulierung der Zytokine IL-1 β , TNF- α und IL-6 der Entzündung der Synovialmembran entgegen. Zudem seien eine Reihe weiterer antikataboler und antioxidativer sowie – am subchondralen Knochengewebe – antiresorptiver Eigenschaften von Chondroitinsulfat zu beobachten (1). Die Resultate der Untersuchungen würden daher den Schluss zulassen, dass Chondroitinsulfat durch die Unterdrückung von

Text: Dr. Klaus Duffner

Redaktion: Dr. Christine Mücke

Quelle: Satelliten-Symposien «A modern approach to an old disease: glycosaminoglycans (GAGs) therapy in OA», IBSA und «Advances in the Management of Joint and Bone Diseases: Where are we Heading?», Bioiberica, 13. und 14. Juni 2013, EULAR 2013 in Madrid.

Dieser Text entstand mit freundlicher Unterstützung der Firma IBSA.

Tabelle:

Auswirkung der Langzeitanwendung von Chondroitinsulfat auf das Risiko einer totalen Knie-Arthroplastie (TKA)

Einnahme von CS (Tage)	HR (95% KI)	Korrigierte* HR (95% KI)
ohne	1,00	1,00
< 240	0,90 (0,77–1,06)	0,94 (0,79–1,11)
240 bis < 360	0,88 (0,74–1,05)	0,86 (0,72–1,03)
360 bis < 660	0,78 (0,66–0,92)	0,80 (0,67–0,97)
≥ 660	0,51 (0,42–0,61)	0,50 (0,40–0,61)

CS: Chondroitinsulfat; HR: Hazard ratio ; KI: Konfidenzintervall; *korrigiert für Patientencharakteristika.
Nach Prieto-Alhambra et al., siehe Text.

verschiedenen Zytokinen beziehungsweise Wachstumsfaktoren auch die Angiogenese hemme (2), so Henrotin.

Eindrückliche Verbesserung der Funktion

Den Bezug von den neuen Erkenntnissen zu den Resultaten klinischer Studien stellte Prof. Dr. Pascal Richette vom Lariboisière Hospital in Paris her. Dabei ging er auf die im Jahr 2011 veröffentlichte, am Hôpital Universitaire de Genève durchgeführte «Finger osteo Arthritis Chondroitin Treatment Study» (FACTS) ein, in der unter Chondroitinsulfat (Condrosulf®) eine signifikante Funktionsverbesserung beobachtet worden war (3). Diese Beobachtung steht im Einklang mit den neuen Erkenntnissen zum Wirkmechanismus und kann dadurch jetzt besser verstanden werden. In dieser prospektiven, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten klinischen Studie wurden 162 Patienten mit Fingergelenk-arthrose sechs Monate ohne Unterbrechung entweder mit 800 mg/Tag Chondroitinsulfat (n=80) oder Plazebo (n=82) behandelt. Primärer Endpunkt war die Veränderung der Schmerzen auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 100 mm, koprimärer Endpunkt die Veränderung der anhand des Dreiser-Indexes beurteilten Funktionsfähigkeit der Finger. Die Patienten litten unter starken Schmerzen (VAS: 54,9 mm bzw. 53,6 mm) und deutlichen Funktionseinschränkungen (Dreiser-Index: 11,0 bzw. 10,3). Nach einem halben Jahr waren die Schmerzen der Patienten unter Chondroitinsulfat (CS) auf der VAS um 20 mm, unter Plazebo (PBO) um 11,3 mm zurückgegan-

gen (p=0,016 CS vs. PBO), resümierte Richette. Die Funktion verbesserte sich in der CS-Gruppe über den gleichen Zeitraum um eindruckliche 2,9 Einheiten, in der PBO-Gruppe hingegen lediglich um 0,7 Einheiten (p=0,008 CS vs. PBO). Auch die Dauer der Morgensteifheit war in der Verum-Gruppe im Vergleich zu Plazebo signifikant verkürzt.

In einer aktuellen, vom französischen Rheumatologen in Madrid vorgestellten Studie mit Gonarthrose-Patienten zeigte sich ebenfalls deutlich, dass Chondroitinsulfat in allen getesteten Dosierungen sowohl hinsichtlich Verbesserung der Funktionsfähigkeit der Knie (Lequesne Index) als auch hinsichtlich der Reduktion der Arthrosebedingten Schmerzen Plazebo signifikant überlegen ist (4). Gleichzeitig erwies sich das Medikament als sehr gut verträglich. Diese Studien belegen, so Richette, den Nutzen einer Behandlung mit Chondroitinsulfat bei Patienten mit Hand- und/oder Kniearthrose. Darüber hinaus, ergänzte er, sei in einer noch nicht veröffentlichten Kohortenstudie mit rund 1000 Arthrosepatienten unter «real life»-Bedingungen der Verbrauch von nichtsteroidalen Antirheumatika nach einer CS-Therapie von mindestens vier Monaten signifikant gesunken.

Weniger Knie-Arthroplastien

Die Arthrose ist die mit Abstand häufigste Indikation (in 90 bis 95 Prozent aller Fälle) für eine totale Knie-Arthroplastie (TKA). Könnte die Häufigkeit solcher Kniegelenkersatzoperationen nicht auch ein guter Indikator für die Wirksamkeit langfristiger Arthrosetherapien sein? Eine spanisch-englische

Arbeitsgruppe wollte genau hier ansetzen und analysierte die Daten des SIDIAP-Registers in Nordwestspanien. Eingeschlossen wurden rund 123 000 Patienten, denen zwischen 2006 und 2011 die Diagnose Kniearthrose (ICD10 M17) gestellt worden war. Rund 15 000 (12 %) davon hatten eine CS-Therapie von mindestens sechs Monaten und 7500 (6%) von mindestens 12 Monaten erhalten. Die potenziellen Einflüsse von Grössen wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht usw. sowie von sozio-ökonomischen Faktoren wurden durch Matching mit entsprechenden Patientenpopulationen ohne CS aufgehoben. Insgesamt 8322 der eingeschlossenen Patienten (6,8%) hatten eine TKA erhalten. Patienten unter einer mindestens sechsmonatigen CS-Therapie, so der Leiter der Studie, Dr. Daniel Prieto-Alhambra, Senior Clinical Research Fellow an der University of Oxford, zeigten im Vergleich zu den Unbehandelten im Beobachtungszeitraum eine 13-prozentige Risikoreduktion für eine TKA. Demgegenüber ging eine mindestens einjährige CS-Therapie mit einer 23-prozentigen Reduktion des Operationsrisikos einher. Weiteres Ergebnis: Je länger die Therapiedauer respektive je höher die kumulative CS-Dosis, desto grösser war die Reduktion des TKA-Risikos (siehe Tabelle), so Prieto-Alhambra. Die in Madrid vorgestellte neue Untersuchung des SIDIAP-Registers sei zwar keine plazebokontrollierte randomisierte Studie, aber wegen der sehr grossen Patienten-Population mit in der täglichen Praxis routinemässig erfassten Daten seien die Resultate dennoch repräsentativ und aussagekräftig, erklärte der spanische Experte. ❖

Klaus Duffner

Literatur:

- Henrotin Y et al.: Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: from in vitro studies to clinical recommendations. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2010; 2(6): 335–348.
- Calamia V et al.: Secretome analysis of chondroitin sulfate-treated chondrocytes reveals anti-angiogenic, anti-inflammatory and anti-catabolic properties. *Arthritis Res Ther* 2012; 14(5): R202.
- Gabay C et al.: Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63(11): 3383–3391.
- Zegels B et al.: Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study. *Osteoarthritis Cart* 2013; 21(1): 22–27.