

Die Behandlung der Arthrose heute

Arthrose – Prävention, Diagnose und Therapie im Jahr 2003

So lautete der Titel einer von der Société Médicale und der Association des Médecins du Canton de Genève (SMG/AMG) anerkannten und mit Unterstützung der IBSA Institut Biochimique SA, Lugano, durchgeführten Fortbildungsveranstaltung des Universitätsspitals Genf (HUG), die am 4. Dezember unter der Leitung von Prof. Cem Gabay, Chefarzt der Abteilung für Rheumatologie, HUG, stattfand. Vier weitere renommierte Spezialisten behandelten verschiedene Aspekte der Arthrose (Pathogenese, Manifestationen, Diagnose und Behandlung). PD Dr. Uebelhart stellte vor allem die Resultate der so genannten «Zürcher Studie» vor (siehe unten im zweiten Abschnitt dieser Zusammenfassung), die aufzeigt, dass Chondroitinsulfat (Condrosulf®) bei der Prävention beziehungsweise zumindest bei der Verlangsamung des Fortschreitens der Arthrose des Kniegelenks von grosser Bedeutung ist.

Professor Daniel Fritschy, Departement für Chirurgie des Universitätsspitals Genf, sprach zuerst vom Nutzen von Sport für den Bewegungsapparat und bei der Osteoporose-Prävention. Körperliche Bewegung ist positiv für das Paar Muskel/Sehne, vor allem wenn die Bewegungen harmonisch sind, das heisst wenn Sprünge mit Drehungen sowie durch exzessives Joggen hervorgerufene wieder-

holte Mikrotraumata vermieden werden und wenn man auf Kampfsportarten verzichtet, die zu Gelenkverletzungen führen können. Insbesondere bei Mannschaftssportarten kann es gefährlich sein, schlecht vorbereitete Jugendliche in Wettkämpfen einzusetzen. Überanstrengung und Sportunfälle können die spätere Entstehung einer Arthrose zur Folge haben.

Privatdozent Dr. Daniel Van Linthoudt, Chefarzt der Abteilung für Rheumatologie des Spitals La Chaux-de-Fonds, beschäftigte sich mit den Problemen, die im Zusammenhang mit der Diagnose der Arthrose auftauchen, einem chronischen degenerativen Prozess, bei dem zuerst der hyaline Knorpel und in der Folge die Synovialis, der subchondrale Knochen und die Gelenkkapsel geschädigt werden. Dies führt zu den drei charakteristischen radiologischen Zeichen, mit deren Hilfe die Arthrose diagnostiziert werden kann: Verschmälerung des Gelenkspalts, Verdichtung des subchondralen Knochens und Osteophytenbildung am Gelenkrand.

Für die Diagnose und Differenzialdiagnose der Arthrose, die insbesondere in der Anfangsphase sehr problematisch sein können, ist laut Dr. Van Linthoudt die NMR-Untersuchung eine besonders zukunfts-trächtige, vielversprechende Technik, da sie bereits heute erlaubt, Substanzverluste von einem halben Millimeter Dicke nachzuweisen und so zahlreiche Arthroskopien zu vermeiden.

Professor Cem Gabay, Moderator und Leiter dieser Fortbildungsveranstaltung, fasste kurz die chemische Zusammensetzung des Knorpels zusammen: Die extrazelluläre Matrix besteht aus Kollagenfasern und Glycosaminoglycanen, die u.a. Chondroitinsulfat enthalten. Diese Substanzen verleihen ihm die bemerkenswerte Eigenschaft, Wasser einlagern zu

können, was der Grund für die aussergewöhnliche Elastizität und Widerstandsfähigkeit des hyalinen Knorpels ist. Wiederholte Makro- und Mikrotraumata führen zuerst zu einer Schädigung der Kollagenfaserbündel, die mit einer fortschreitenden Abnahme der Wassereinlagerung im Gewebe verbunden ist (der Knorpel wird weich).

Behandelt wird die Arthrose durch nicht-medikamentöse Massnahmen wie zum Beispiel Patientenaufklärung, Heilgymnastik und Gewichtsabnahme (Gonarthrose) sowie medikamentös, wobei vor allem Analgetika (Paracetamol) und nichtsteroidale entzündungshemmende Mittel eingesetzt werden.

In der Vergangenheit wurde vor allem bei Rennpferden versucht, mittels intraartikulärer Injektionen von Hyaluronsäure eine Viskosupplementation zu erreichen, ein Effekt, der durch neuere Studien nicht bestätigt werden konnte. Laut Prof. Gabay könnte diese Viskosupplementation durch intraartikuläre Injektionen von Präparaten auf Hyaluronsäurebasis in bestimmten Fällen jedoch durchaus von gewisser Wirksamkeit sein. Es sind zusätzliche Studien mit einem entsprechenden Protokoll notwendig, um die Bedingungen, unter denen diese Präparate indiziert sind, genauer zu untersuchen.

Die *langfristige Behandlung* mit oral applizierten SYSADOAs (Symptomatic Slow Acting Drugs in Osteoarthritis), insbesondere mit Glucosamin oder Chondroitinsulfat, zeigte laut Prof. Gabay in klinischen Studien hingegen eine mässige – beziehungsweise im Fall von Chondroitinsulfat sogar deutlich positive – Wirkung, vorausgesetzt, dass es sich nicht um eine fortgeschrittene Arthrose handelte.

Sodann präsentierte *Privatdozent Dr. Hansjörg Häuselmann*, Klinik im Park, Zürich,

Auf den Inhalt der Beiträge in der Rubrik Pharma Forum nimmt die Redaktion keinen Einfluss. Die Verantwortung trägt der Autor oder die auftraggebende Firma.

Arthrose – Prävention, Diagnose und Therapie im Jahr 2003

die Empfehlungen der EULAR (European League Against Rheumatism) 2003 (www.annrheumdis.com) für die Behandlung der Gonarthrose.

Er wies unter anderem auf Punkt 1 und 2 hin:

1. Die Behandlung sollte sich auf nichtmedikamentöse und medikamentöse Massnahmen stützen.

2. Die Behandlung muss auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten und seine Risikofaktoren zugeschnitten werden.

Die achte Empfehlung beschäftigt sich mit

den SYSADOAs (Glucosaminsulfat, Chondroitinsulfat, ASU = Avocado-Soja-Extrakt, Diacerein, Hyaluronsäure). Der übereinstimmenden Meinung der EULAR-Experten zufolge besitzen diese Substanzen eine symptomatische Wirkung. Manche von ihnen sind sogar in der Lage, eine Wirkung auf die Struktur des Gelenkknorpels zu entfalten, was aber in weiteren Studien noch genauer untersucht werden muss. Von den SYSADOAs erhalten Chondroitinsulfat und Glucosaminsulfat die besten Noten (Evidenzkategorie 1A).

Erstmals beurteilten die Experten die «Toxizität» der verschiedenen Medikamente mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS). Im Fall von Chondroitinsulfat und Glucosaminsulfat wurde diese als extrem gering eingestuft. «Diese beiden Substanzen zeichnen sich durch ein ausgezeichnetes Nutzen/Risiko-Verhältnis aus», betonte Dr. Häuselmann. ●

Elsbeth Bischof

Die «Zürcher Studie»

Chondroitinsulfat verlangsamt den Verlauf der Gonarthrose

PD Dr. Daniel Uebelhart, Rheumaklinik und Institut für Physikalische Medizin, Universitätsspital Zürich, präsentierte bei dieser HUG-Forbildung über die Arthrose eine unter der Leitung von Prof. Beat A. Michel durchgeführte zweijährige Studie, die so genannte «Zürcher Studie». In dieser Studie konnte durch eine zwei Jahre dauernde Verabreichung von Chondroitinsulfat (Condrosulf®) in einer Dosierung von 800 mg/Tag das Fortschreiten der Gonarthrose gestoppt werden, während in der Placebogruppe die Gelenkspaltverschmälerung weiter fortschritt.

Das Ziel dieser Studie war es, zu prüfen, ob durch die orale Verabreichung von Chondroitinsulfat (Condrosulf® 800 mg/Tag) der natürliche Verlauf der Gonarthrose beeinflusst werden kann. An dieser zwei Jahre dauernden, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie

nahmen 300 Patienten teil, die ausschliesslich in der Region Zürich rekrutiert wurden und gemäss den Kriterien des American College of Rheumatology eine symptomatische klinische und radiologische Arthrose im Anfangsstadium oder mässig fortgeschrittenen Stadium aufwiesen (Stadium I-III nach Kellgren und Lawrence). Patienten im Stadium IV waren ausgeschlossen. Bei einer fortgeschrittenen Arthrose ist es nämlich kaum möglich, eine weitere Verschmälerung des Gelenkspaltes zu erkennen.

Die Patienten wurden mittels Zufallsverfahren in zwei Gruppen eingeteilt: 150 Patienten wurden zwei Jahre lang oral mit Chondroitinsulfat (Condrosulf®) in einer Dosierung von 800 mg/Tag behandelt, während 150 Patienten ein Placebo erhielten. Die Gruppen bestanden zu gleichen Teilen aus häufig übergewichtigen Frauen und Männern im Alter von 40 bis 85 Jahren.

Primäres Beurteilungskriterium: Veränderung der radiologischen Parameter. Se-

kundäre Beurteilungskriterien: Schmerzen und Funktion (Mobilität) gemäss dem WOMAC-Index («Western Ontario and MacMaster»-Arthrosefragebogen zur subjektiven Beurteilung der Schmerzen, des Grades der Gelenkversteifung und der Mobilität). Im Verlaufe der Studie beurteilten die Patienten das Fortschreiten der Gonarthrose-Symptome in Abständen von 3 Monaten mit Hilfe des WOMAC-Fragebogens.

Zu Beginn wurde die Diagnose durch eine anteroposteriore Standard-Röntgenaufnahme unter Belastung bestätigt. Die quantitative radiologische Analyse erfolgte in der so genannten «Schuss»-Position (*Abbildung*), wobei es sich bei der Aufnahme, Digitalisierung und Auswertung der Röntgenbilder mit Hilfe einer Bildanalyse-Software um ein validiertes Verfahren handelte. Die Analyse wurde doppelblind in Lyon unter der Leitung von Prof. Eric Vignon durchgeführt. Gemessen wurde dabei die minimale Gelenkspaltbreite, d.h. der Abstand zwischen Femur

Arthrose – Prävention, Diagnose und Therapie im Jahr 2003

und Tibia an der schmalsten Stelle. Die Schuss-Position ermöglicht eine maximale Reproduzierbarkeit der Resultate.

Resultate: Gelenkspalt durch Condrosulf® stabilisiert

219 Patienten schlossen die Studie ab, wobei die Abbruchrate in beiden Gruppen vergleichbar war und im Durchschnitt dessen lag, was bei derartigen Studien zu beobachten ist. Eine Subgruppenanalyse untersuchte Patienten, die anfangs einen minimalen Gelenkspalt von 1 mm oder darüber aufwiesen.

In der Placebogruppe verringerte sich die minimale Gelenkspaltbreite signifikant, während in der Gruppe der mit Chondroitinsulfat behandelten Patienten dieser Parameter während zwei Jahren stabil blieb. Die Resultate der ITT-Analyse (intention to treat) wurden durch die Resultate der PP-Analyse (per protocol) bestätigt. Die Subgruppenanalyse ergab noch deutlichere Ergebnisse.

Primäre Beurteilungskriterien waren die radiologischen Parameter. Was die sekundären Beurteilungskriterien betrifft, so war bei den mit Chondroitinsulfat behandelten Patienten eine Verbesserung der Schmerzen und der Mobilität zu beobachten, wobei diese Verbesserung die Signifikanzschwelle jedoch nicht erreichte.

Hierbei ist anzumerken, dass die Zürcher Studie darauf ausgelegt war, die strukturmodulierende Wirkung von Chondroitinsulfat und nicht dessen symptomatische Wirkung zu beurteilen, was erklärt, dass die Rekrutierung der Patienten nicht auf der Basis der durch die Gonarthrose verursachten Schmerzen erfolgte. Patienten mit nur geringen Beschwerden waren daher nicht von der Studie ausgeschlossen, was normalerweise bei Arbeiten zur Symptomatik der Fall ist. Angesichts der geringen anfänglichen Symptomatik ist somit das Nichterreichen der Signifikanzschwelle bei der subjektiven Beurteilung nicht überraschend. Wenn in der Analyse nur jene Patienten mit einem WOMAC-Score von 2 und mehr auf einer Skala von 0 bis 10 berücksichtigt werden, erhält man signifikante Unterschiede, wie dies

auch in früheren Studien zur Symptomatik der Fall war.

Die Autoren dieser Studie führten auch zusätzliche Analysen mit besonders interessanten Subgruppen wie Patienten in den Anfangsstadien, Patienten unter 60 Jahren, Frauen und schwer Übergewichtigen aus, wobei die beiden Letztgenannten zwei wichtige, oft von Gonarthrose betroffene Risikogruppen sind:

Wenn man nur die Patienten in den Anfangsstadien der Gonarthrose oder diejenigen unter 60 Jahren berücksichtigt, sind die Unterschiede zwischen den Gelenkspaltwerten hoch signifikant zugunsten der mit dem aktiven Wirkstoff behandelten Gruppe ($p = 0,001$). Für die Subgruppe der mit Verum behandelten Frauen ergab die zusätzliche Analyse für die minimale Gelenkspaltbreite sogar eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert. Der Unterschied zu den Frauen der Placebogruppe war signifikant ($p = 0,03$). Bekanntlich schreitet die Gonarthrose bei Übergewichtigen viel rascher voran als bei normalgewichtigen Patienten. Die zusätzliche Analyse zeigte, dass der Gelenkspalt auch bei Patienten mit einem BMI vor der Behandlung von > 25 stabil geblieben war, sofern sie zur Verumgruppe gehörten ($p = 0,03$).

Diese Resultate zeigen, dass Chondroitinsulfat bei folgenden Gruppen eine höhere Wirksamkeit aufweist:

- bei Patienten in den Anfangsstadien der Gonarthrose
- bei jüngeren Patienten
- sowie bei Gruppen mit erhöhtem Gonarthrosrisiko, wie
- Frauen und
- Übergewichtige.

Schlussfolgernd äusserte Dr. Uebelhart die Ansicht, dass Chondroitinsulfat eine Substanz ist, die das Fortschreiten der Arthrose bremsen kann. Die Zürcher Studie war somit die erste, die auf Fakten gestützte Argumente für den frühzeitigen Einsatz von Chondroitinsulfat bei Gonarthrose liefert: Je früher die Patienten behandelt werden, umso besser ist das Ergebnis.

Ausserdem kann gesagt werden, dass Chondroitinsulfat eine erwiesene Wir-



Abbildung:
Die so genannte Schuss-Position.

kung auf die Schmerzsymptome der Arthrose besitzt und die Gelenkfunktion verbessert; darüber hinaus ist die Substanz äusserst gut verträglich, was sie zum Basistherapeutikum der Wahl bei der Behandlung dieser Gelenkerkrankung macht.

●
Elsbeth Bischof
für Inter Com
Agentur für Kommunikation GmbH
Postfach 259
4434 Hölstein