

# Chondroitinsulfat verzögert den degenerativen Gelenkzerfall

STOPP-Studie bestätigt strukturerhaltende Wirkung bei Kniegelenkarthrose

Anlässlich der Veröffentlichung der neuesten randomisierten plazebo-kontrollierten Studie mit Chondroitin-4- und -6-sulfat bei Kniegelenkarthrose orientierten zwei der Autoren an einer Pressekonferenz in Paris über die Ergebnisse.

## HALID BAS

Die Arthrose ist die häufigste muskuloskeletale Erkrankung. Zahlen aus den USA zeigen, dass bei fast einem Drittel der über 65-jährigen Frauen die Diagnose einer Arthrose gestellt werden kann und dass bei über 45-Jährigen in 16 Prozent eine Kniegelenkarthrose vorliegt. «Die Arthrose steht bei Frauen an erster Stelle der Ursachen für eine Invalidität, und die Prävalenz nimmt wegen der Alterung der Bevölkerung und wegen der Adipositasepidemie ständig zu», sagte Privatdozent Dr. Daniel Uebelhart, Institut für Physikalische Medizin, Klinik für Rheumatologie, Universitätsspital Zürich, einleitend. Bei Männern ist sie nach kardiovaskulären Krankheiten die zweithäufigste Invaliditätsursache. Die Erkrankung hat auch ihre bedeutsame Kostenseite. So wurde errechnet, dass in Spanien jede Kniegelenk- oder Hüftarthrose pro Jahr Kosten von 1502 Euro verursacht – wohlgermerkt ohne prothetischen Ersatz. Davon sind 86 Prozent direkte Kosten für die medizinische Betreuung und 14 Prozent indirekte Kosten. Aus Frankreich ist bekannt, dass die arthrosebedingten direkten Kosten für Arztbesuche, Medikamentenverschreibungen und Hospitalisationen zwischen 1993 und 2002 um 156 Pro-

zent zugenommen haben, was hauptsächlich durch eine Zunahme der Patientenzahl (+ 54%) bedingt war.

### Chondroitinsulfat: schmerzlindernd und strukturerhaltend

Als Alternative oder Begleitmedikation wird Chondroitinsulfat seit etlichen Jahren in der Behandlung der Kniegelenkarthrose eingesetzt. Chondroitinsulfat ist als Glykosaminoglykan natürlicher Bestandteil der Proteoglykane, die zusammen mit Kollagenfasern die extrazelluläre Matrix des Gelenkknorpels bilden. Eine gut ausgewogene Zusammensetzung von Kollagenen und Proteoglykanen ist für die physiologische Funktion des Knorpels ausschlaggebend. Die perorale Einnahme soll die gestörte Knorpelfunktion im arthrotisch veränderten Gelenk wiederherstellen.

### «Der Unterschied bei der Abnahme der Gelenkspaltweite ist nicht nur statistisch, sondern auch klinisch relevant.»

In der STOPP (Study on Osteoarthritis Progression Prevention)-Studie (1) wurde Chondroitinsulfat in Form des Präparats Condrosulf® verabreicht, das eine zu 98 Prozent reine Mischung der beiden Isomere (Chondroitin-4- und -6-sulfat)

Presentation of the results of the STOPP-Study on Osteoarthritis Progression Prevention on the occasion of the study publication in «Arthritis & Rheumatism», Pressekonferenz am 20. Februar 2009 in Paris.

enthält. Chondroitinsulfat wird wegen seines verzögert einsetzenden, aber protrahierten Effekts als SADOA (Slow Acting Drug in OsteoArthritis [OA]) klassifiziert. Chondroitinsulfat ist dabei wegen seiner schmerzlindernden, funktionsfördernden Wirkung als SySADOA (Symptomatic Slow Acting Drug in OA) zu betrachten, hat aber auch Potenzial, die Krankheitsprogression zu verlangsamen, was es zu einer DMOAD (Disease Modifying OA Drug) macht.

### Besonders sorgfältige Methodik

Um diese strukturerhaltende Eigenschaft ging es in der STOPP-Studie in erster Linie, wenn auch nicht ausschliesslich, wie Professor André Kahan, Departement für Rheumatologie A, Hôpital Cochin, Paris, der Erstautor der Studie, sofort festhielt. Ganz besonderes

Augenmerk wurde auf eine saubere, reproduzierbare Methodik gelegt. Primärer, a priori definierter Endpunkt als Kriterium für strukturelle Gelenkveränderungen war die Veränderung des medialen Kompartiments des femorotibialen

Gelenkspalts. Dazu erfolgten bei Studienbeginn sowie nach 12, 18 und 24 Monaten posteroantere Röntgenaufnahmen des als Ziel definierten Kniegelenks in der sogenannten Lyon-Schuss-Technik, bei der die Spitzen der Grosszehen, die Knie, Oberschenkel und das Becken in Kontakt mit dem aufgerichteten Untersuchungstisch gebracht werden, was zu einer 20- bis 30°-Flexion im Kniegelenk führt. Dies garantiert für jeden Patienten dank der individuellen Tibia- und Fusslänge sehr gut reproduzierbare Abbildungsverhältnisse, wie Professor

Die Teilnehmenden der Studie wurden in Frankreich, Belgien, der Schweiz, Österreich sowie den USA rekrutiert. Einschluss fanden Patienten zwischen 45 und 80 Jahren, bei denen klinisch (VAS-Schmerzscore mind. 30 mm) und radiologisch (Kellgren/Lawrence Grad 1–3) eine Arthrose des medialen Kompartiments des Kniegelenks dokumentiert war, wobei das schmerzhafte Knie, bei beidseitiger symptomatischer Arthrose dasjenige mit dem schmaleren Gelenkspalt als Zielstruktur definiert wurde.

nicht etwa denen in US-amerikanischen Chondroitinsulfatstudien entspricht», wie André Kahan anmerkte. Er hob auch eine relativ geringe Drop-out-Rate (in beiden Gruppen je etwa ein Drittel) hervor.

Nach der Studiendauer von zwei Jahren war bei der Abnahme der minimalen Gelenkspaltweite ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Chondroitinsulfatgruppe (-0,07 vs. -0,31 mm) zu verzeichnen (Abbildung 1). «Dieser Unterschied ist nicht nur statistisch, sondern auch klinisch signifikant», sagte Professor Kahan. In der Intention-to-treat-Analyse war auch der Anteil der Patienten mit radiologischer Progression (definiert als Abnahme der minimalen Gelenkspaltweite um  $\geq 0,25$  mm) mit 28 Prozent gegenüber 41 Prozent signifikant reduziert ( $p < 0,0005$ ). Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 33 Prozent (95%-Konfidenzintervall [KI] 16–46%) und einer «number needed to treat» (NNT) von 8 zur Verhinderung einer radiologischen Verschlechterung während zwei Jahren. Auch wenn die Schwelle zur Definition einer radiologischen Progression tiefer oder höher angesetzt wurde, ergab sich jeweils immer ein statistischer Vorteil für die Chondroitinsulfatbehandlung. Die Ergebnisse in der Intention-to-treat-Analyse werden durch die gleichsinnigen Resultate in der Per-protocol-Auswertung gestützt.

## «Um zu verhindern, dass empfindliche Patienten Magenprobleme bekommen, empfehlen wir generell, das Chondroitinsulfat am Abend anstatt morgens und zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen.»

Kahan hervorhob. Die digitalisierten, anonymisierten Röntgenaufnahmen wurden zunächst zentral von einem Beutachter ausgewertet, der über die Behandlungszuteilung nicht im Bild war. Zusätzlich erfolgte eine weitere, verblindete und randomisierte Auswertung durch einen von den Studienverantwortlichen und der Sponsorfirma unabhängigen Experten (beide Vermessungen zeigten sehr gute Übereinstimmung).

Daneben erfolgten auch klinische Evaluationen der Patienten einen Monat vor Studieneinschluss, bei Studienbeginn sowie alle drei Monate danach bis zum Studienende nach zwei Jahren. Diese umfassten die Symptomatik der Kniegelenkarthrose, gemessen mit der Patienteneinschätzung auf der visuellen 100-mm-Analogskala (VAS) und mit dem Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC)-Index. Als sekundäre Endpunkte waren Knieschmerz (VAS), WOMAC-Score (Gesamt- und Subskalen), globale Wirksamkeit (VAS) in der Einschätzung von Patient und Arzt sowie die kumulative Einnahme von Paracetamol und nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) definiert.

### In sich schlüssige Behandlungsergebnisse

Von 1052 initial gescreenten Patienten wurden 622 randomisiert (313 zu Placebo, 309 zu 800 mg/Tag Chondroitinsulfat). Die Charakteristika der Patienten in den beiden Behandlungsgruppen waren sich sehr ähnlich, zwei Drittel waren Frauen, das mittlere Alter betrug rund 62 Jahre, der Body Mass Index (BMI) lag im Mittel bei 28 kg/m<sup>2</sup>, «was unseren europäischen Verhältnissen und

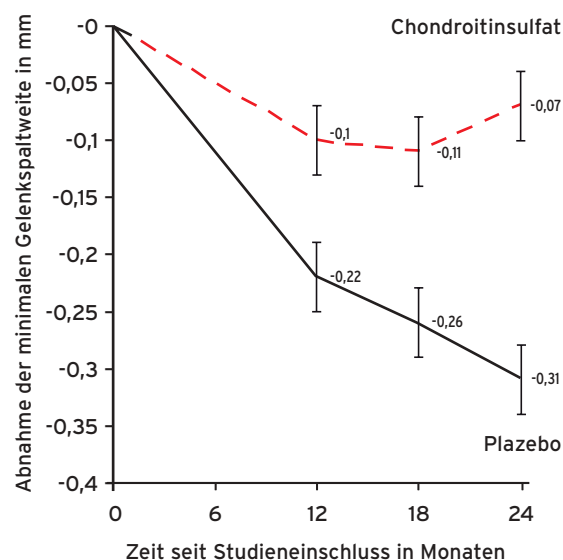


Abbildung 1: Abnahme der minimalen Gelenkspaltweite in Millimetern, standardisiert gemessen im medialen Kompartiment des betroffenen Kniegelenks (Intention-to-treat-Analyse; Mittelwerte  $\pm$  SEM [standard error of the mean]).

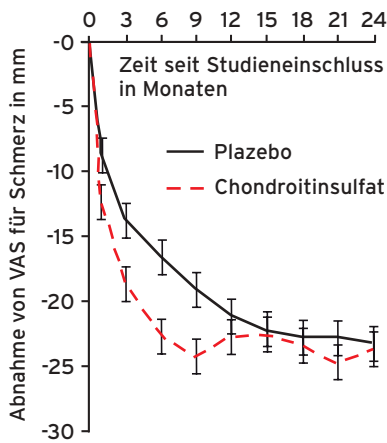


Abbildung 2: Schmerzverlauf auf der Visuellen Analogskala (VAS) (Intention-to-treat-Analyse; Mittelwerte ± SEM).

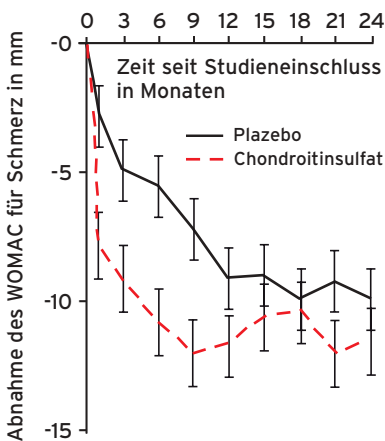


Abbildung 3: Schmerzverlauf im Western Ontario und McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC)-Index (Intention-to-treat-Analyse; Mittelwerte ± SEM).

Von den Patientencharakteristika bei Studieneinschluss war nur beim BMI eine signifikante Interaktion mit dem Behandlungsergebnis festzustellen. Patienten mit höherem BMI zeigten eine stärkere Therapiewirkung ( $p = 0,03$ ). «Dies dürfte damit zu tun haben, dass besonders übergewichtige Arthrosepatienten einen schwereren Verlauf des Strukturschadens haben, bei dem sich Behandlungseffekte naturgemäss leichter nachweisen lassen», präzisierte Professor Kahan.

Bei der schmerzlindernden Wirkung von Chondroitinsulfat, einem sekundären Endpunkt, ergaben sich signifikante Unterschiede. Sowohl auf der VAS als in der WOMAC-Subskala für Schmerz zeigte sowohl die Intention-to-treat- als auch die Per-protocol-Analyse überein-

stimmend eine signifikant raschere Besserung in der Chondroitinsulfatgruppe (Abbildungen 2 und 3). Die Unterschiede zwischen Verum- und Plazebogruppe blieben in den Behandlungsmonaten 1 bis 9 signifikant, danach verschwand die Differenz. «Auffällig, wenn auch bei der Kniegelenkarthrose wohl bekannt, ist der ausgeprägte Plazeboeffekt», sagte Professor Kahan, «umso bemerkenswerter ist die Schmerzlinderung unter Chondroitinsulfat bei diesen Patienten mit initial eher mässig ausgeprägten Beschwerden.» Wegen der nicht besonders schweren Schmerzen bei diesen Patienten war auch die Einnahme zusätzlicher Schmerzmedikamente (Paracetamol bzw. NSAR-Äquivalente) sehr gering und zeigte zwischen den beiden Gruppen nur kleine Unterschiede.

Die Verträglichkeit des untersuchten Chondroitinsulfatpräparats war für die überwiegende Zahl der Patienten, übereinstimmend mit früheren klinischen Erfahrungen, ausgezeichnet. «Um zu verhindern, dass empfindliche Patienten Magenprobleme bekommen, was besonders am Anfang einmal vorkommen kann, empfehlen wir generell, das Chondroitinsulfat am Abend anstatt morgens und zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen», riet Daniel Uebelhart.

Als Fazit formulierten die Referenten: In der STOPP-Studie verhinderte das Prüfpräparat mit Chondroitin-4- und -6-sulfat bei Kniegelenkarthrose eine Verschlechterung der Gelenkstruktur, dokumentiert durch eine signifikant geringere Abnahme der minimalen Gelenkspaltweite

### Studien mit Chondroitinsulfat: genau hinsehen

Angesichts des chronischen Verlaufs von Arthrosen wäre die Vorstellung attraktiv, den Schutz gegen weitere Strukturschäden mit Chondroitinsulfat nur intermittierend zu verabreichen, zumal die schmerzlindernde Wirkung offenbar vor allem im ersten Behandlungsjahr besonders ins Gewicht fällt. Professor Kahan stellte zu dieser Frage eindeutig fest: «Bisher gibt es zwei Studien mit kontinuierlicher Verabreichung, die Untersuchung von Beat A. Michel (sog. Zürich-Studie [2]) sowie die hier vorgestellte STOPP-Studie, die signifikante Ergebnisse erbrachten, hingegen nur eine Studie mit intermittierender Administration (3), die suggerierte, dass dieser Weg ebenfalls effizient sein könnte.»

Ebenfalls von praktischer Bedeutung ist die Frage nach möglichen Prädiktoren, die ein günstiges Ansprechen auf Chondroitinsulfat erwarten lassen. Entsprechende Untersuchungen in methodisch strenger Form liegen zurzeit nicht vor. In einer Post-hoc-Analyse der Daten der STOPP-Studie – an kleinen Zahlen, wie André Kahan einschränkend festhielt – profitierten stark Übergewichtige ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) signifikant von der Chondroitinsulfattherapie. «Da die meisten Kniegelenkarthrosepatientinnen und -patienten übergewichtig sind, ist dies beruhigend und bedeutsam», ergänzte Daniel Uebelhart.

Breiten Raum nahmen Ausführungen von Professor Kahan zur GAIT-Studie ein, die letztes Jahr für Aufregung gesorgt hatte, da eine Zusatzauswertung

**«Auffällig, wenn auch bei der Kniegelenkarthrose wohlbekannt, ist der ausgeprägte Plazeboeffekt, umso bemerkenswerter ist die Schmerzlinderung unter Chondroitinsulfat bei diesen Patienten mit initial eher mässig ausgeprägten Beschwerden.»**

über zwei Jahre. Chondroitinsulfat wirkte im Vergleich zu Plazebo auch signifikant besser schmerzlindernd während des ersten Behandlungsjahrs.

keinen positiven strukturellen Effekt finden konnte. Die GAIT-Studie hatte mehrere Behandlungsarme mit Kniegelenkarthrosepatienten, die Chondroitinsulfat,

Glucosamin, Celecoxib oder Plazebo erhielten, und eine Untergruppe wurde anschliessend über insgesamt zwei Jahre beobachtet. Diese Folgeuntersuchung weist jedoch gravierende Mängel auf, die ihre Resultate kaum glaubwürdig erscheinen lassen, indem beispielsweise pro Gruppe gerade noch 70 von ursprünglich 300 Patienten übrigblieben, auch bloss noch 9 von 16 Zentren mitmachten und die radiologische Auswertung von schlechter Qualität war. Zudem, auch dies eine wiederkehrende Warnung an der Pariser Veranstaltung, können Studienergebnisse mit Chondroitinsulfat (wie auch mit dem in ähnlicher Indikation eingesetzten Glucosamin) nicht ohne weiteres auf andere Präparate übertragen werden. Insbesondere in den USA oder im Internet sind

diese Wirkstoffe in Nahrungsergänzungsmitteln und frei verkäuflichen Präparaten in oft zweifelhafter bis sehr schlechter Qualität und mangelhaft standardisierter Menge enthalten, warnen beide Referenten übereinstimmend. Sie wollten ihre positiven Aussagen zur schmerzlindernden und strukturerhaltenden Wirkung von Chondroitinsulfat auch nur für die in nunmehr mehreren randomisierten Studien geprüfte Wirksubstanz (Condrosulf®) verstanden wissen. Mit den positiven Studienergebnissen verbanden sie jedoch die Hoffnung, dass die derzeit akzeptierte Indikation (Schmerzlinderung) zukünftig von den Regulationsbehörden auch auf die Strukturerhaltung «für alle Patienten mit Kniegelenkarthrose und vielleicht später auch Hüftarthrose» ausgedehnt wird. ■

## Literatur:

1. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. 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 & Rheumatism* 2009; 60: 524–533.
2. Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, Bruhlmann P, Uebelhart D. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52: 779–786.
3. Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, de Vathaire F, Piperno M, Mailleux E, Fioravanti A, Matoso L, Vignon E. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004; 12 (4): 269–276.
4. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, et al. The Effect of Glucosamine and/or Chondroitin Sulfate on the Progression of Knee Osteoarthritis: A Report from the Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial. *Arthritis & Rheumatism*, 2008; 58 (10): 3183–3191.

*Halid Bas*

Interessenlage: Die Berichterstattung wurde ermöglicht durch IBSA Institut Biochimique SA. Die Firma hat auf den Inhalt keinen Einfluss genommen.

## BUCHBESPRECHUNG

### Praktische Empfehlungen zur HRT

Martin Birkhäuser (Hrsg.): *Praktische Empfehlungen zur Hormonersatztherapie in der Peri- und Postmenopause*. 48 Seiten, 15 Abbildungen. UNI-MED Science, Bremen 2009. ISBN 978-3-8374-1121-8, Fr. 35.20  
Bestellbar bei: Orion Pharma AG, Untermüli 11, 6300 Zug, Tel. 041-767 40 90

Prof. Dr. Martin Birkhäuser, emeritierter Leiter der Abteilung Gynäkologische Endokrinologie am Inselspital Bern, hat für den praktischen Gebrauch ein Bändchen zur Hormonsubstitution in der Peri- und Postmenopause herausgegeben, in dem er den neuesten Wissensstand nach der Verunsicherung infolge der WHI-Studie zusammenfasst.

Er beschreibt darin «eine neue Lagebeurteilung zur Behandlung klimakterischer Beschwerden»: «Heute geht es sicher nicht darum, dass jede Frau für ihr ganzes Leben Östrogene einnehmen soll, und auch nicht darum, dass alle erdenklichen Alterserscheinungen durch eine Hormontherapie verhindert werden können – es geht allein darum, im Einzelfall die ideale hormonelle Substitution zu ermitteln, die durch minimale Dosierung der richtigen Substanzen in der angepassten galenischen Form die optimale Wirkung erzielt.»

Auf 48 Seiten in A5-Format legt Birkhäuser die heute verfügbare Evidenz der Studien offen, welche die Grundlagen für eine individualisierte Hormonersatztherapie in der Praxis vermitteln. Das kleine Buch kann über Orion Pharma bestellt werden.

### Impfempfehlungen für Kinder, Jugendliche und Erwachsene

Impfratgeber – *Impfempfehlungen für Kinder, Jugendliche und Erwachsene*. Von Prof. Dr. Ulrich Heininger (Hrsg.), UNI-MED Science, 5. neubearb. Auflage 2008, 152 Seiten, 20 Abb., Hardcover, ISBN 978-3-8374-1101-0, 66.- Franken

Informationen über neue Impfstoffe und die entsprechenden Anpassungen der Impfempfehlungen finden sich in der neuen Auflage des Impfratgebers ebenso wie die bewährten Richtlinien zur Impfpflicht in der Schweiz, Deutschland und Österreich. Unter den Neuerungen gegenüber der letzten Auflage ist an erster Stelle die Auf-

nahme der HPV-Impfung in die Impfprogramme der genannten Länder zu nennen; weitere Neuerungen betreffen die Einführung der Impfung gegen Pneumokokken mit Konjugatvakzinen sowie noch in der Beratung der Impfkommisionen befindliche neue Impfungen, wie etwa gegen Herpes Zoster.

Das von Professor Ulrich Heininger seit mittlerweile mehr als zehn Jahren herausgegebene und regelmässig aktualisierte Buch ist ein als übersichtliches Nachschlagewerk zur Pathogenese einzelner Krankheitsbilder und ein nützlicher Ratgeber für Diagnose und Therapie im klinischen Alltag. Ulrich Heininger ist Leitender Arzt für Infektiologie und Vakzinologie am Universitäts-Kinderspital beider Basel und Mitglied der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (EKIF) sowie der Ständigen Impfkommision Deutschlands (STIKO).