

Chondroprotektiva: «Die Akte ist nicht geschlossen»

Der Rheumatologe Hans Jörg Häuselmann hält einen Nutzen der umstrittenen Arthrosemedikamente für möglich

Chondroprotektiva gehören zu den häufig eingesetzten und dennoch umstrittenen Medikamenten in der Behandlung der Gonarthrose.

Was mit den Medikamenten erreicht werden kann, versuchte der Zürcher Rheumatologe Professor Hans Jörg Häuselmann anlässlich einer Fortbildungsveranstaltung der Schweizerischen Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie (SGOT)* auszuloten.

UWE BEISE

Während in der Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen deutliche Fortschritte zu verzeichnen sind, warten Arthrosepatienten seit vielen Jahren auf einen therapeutischen Durchbruch. Die Regenerationsfähigkeit des Knorpels erweist sich als begrenzt, durchschlagende (medikamentöse) Behandlungserfolge auf lange Sicht gesehen auch. Seit Jahren wird kontrovers diskutiert, ob und in welchem Umfang Chondroprotektiva wie Chondroitinsulfat, Glucosamin oder intraartikulär injizierte Hyaluronsäure die Symptome der Arthrose lindern oder gar den Krankheitsverlauf beeinflussen können, indem sie den Knorpelabbau bremsen oder die Regenerationsfähigkeit des Knorpels steigern. Seit 2 Jahrzehnten sind eine Vielzahl von klinischen Studien mit diesen sogenannten SYSADOA (symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis) durchgeführt worden; wie gross der Nutzen tatsächlich ist, lässt sich immer noch nicht mit Gewissheit sagen. Wie nicht anders zu erwarten, sind die Herstellerfirmen von der Wirksamkeit der

Chondroprotektiva überzeugt, aber auch viele praktizierende Ärzte machen offenbar gute Erfahrungen und setzen diese Medikamente recht grosszügig ein, vermutlich auch aus Mangel an Alternativen. Damit folgen sie nicht nur ihrem Gespür, sondern befinden sich durchaus im Einklang mit den aktuellen Empfehlungen der europäischen Rheumatologen (EULAR) und der europäischen OARS (Osteoarthritis Research Society International). Jedoch melden klinische Epidemiologen, etwa die Arbeitsgruppe um Professor Peter Jüni vom Berner Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Zweifel an der Wirksamkeit der Chondroprotektiva an. Mit einer Studie aus dem Jahr 2007 brachten die Forscher die bis dahin vorherrschende positive Haltung zu Chondroprotektiva ins Wanken (Annals of Internal Medicine, 2007; 146: 580–590). Ihre Analysen kommen zum Schluss: Je hochwertiger die Studien, desto geringer fällt die Wirkung aus. Werden nur die hochqualitativen Studien berücksichtigt, fällt beispielsweise die Wirkung von Chondroitinsulfat praktisch auf Placeboniveau. Letztlich geht es in der Dis-

kussion um die Deutungshoheit der vorhandenen Resultate.

Viele Positivstudien ...

Gespannt durfte man also sein, was Professor Hans Jörg Häuselmann, ein ausgewiesener Experte auf dem Gebiet, den Teilnehmern der SGO-Fortbildungstagung zu sagen hatte. Um es gleich vorwegzunehmen: Häuselmann vermied es, eine eindeutige Position zu beziehen. Stattdessen versuchte er, in einer knappgehaltenen Übersicht die Problemlage anhand einzelner Studien und der vorliegenden Metaanalysen auszuloten. Er begann seinen Vortrag mit 2 bekannten Positivstudien zu Chondroitinsulfat und Glucosamin. In einer 2001 publizierten Studie von Reginster et al. (Lancet 2001; 357 [9252]: 251–256) nahmen über 200 Patienten mit Kniearthrose teil, die 3 Jahre lang täglich Glucosamin in einer Dosis von 1500 mg einnahmen. Die Studie förderte vielversprechende Ergebnisse zutage. So gelang es, mit dem Medikament Schmerz und Funktionsfähigkeit verglichen mit Placebo signifikant zu verbessern, gemessen anhand der bekannten WOMAC-Subscores.

*** Fortbildungsveranstaltung der Schweizerischen Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie**

Thema: «Ist unsere Gonarthrose-Behandlung auf dem neuesten Stand?»

Inselspital Bern, 28. August 2010

Tabelle: Wirksamkeit verschiedener Therapiemassnahmen bei Hüft- und Kniearthrose (Schmerzreduktion)

	Gelenk	Evidenz-niveau	Effektstärke 95%-KI (Schmerz)	NNT* 95%-KI
Topische NSAR	Knie	la	0,44 (0,27; 0,62)	3 (2, 4)
I.a. Kortikosteroide	Knie	la	0,58 (0,34; 0,75)	5 (3, 38)
I.a. Hyaluronsäure	Knie	la	0,60 (0,37; 0,83)	7 (3, 119)
Glucosaminsulfat	Knie und Hüfte	la	0,58 (0,30; 0,87)	5 (4, 7)
Chondroitinsulfat	Knie	la	0,75 (0,50; 1,01)	5 (4, 7)
Hagebuttenpulver	Knie und Hüfte	la	0,37 (0,13; 0,60)	6 (4, 13)
Lavage/Débridement	Knie	lb	0,21 (-0,21; 0,54)	

*Number needed to treat

(Zhang W. et al., 2010)

Auch lieferte die Studie Hinweise, dass Glucosamin neben der Symptomlinderung krankheitsmodifizierend wirkt, also im Sinne eines DMOAD (disease modifying osteoarthritis drugs): Während der Gelenkspalt der mit Glucosamin behandelten Patienten über den Behandlungszeitraum unverändert blieb, nahm dieser in der Placebogruppe ab. Eine verlangsamte Abnahme der Gelenkspaltbreite gilt als Hinweis auf die strukturverändernden Eigenschaften der Chondroprotektiva. Kritiker halten diesen Endpunkt jedoch für einen nicht unbedingt verlässlichen Surrogatparameter, da sich Symptome und Gelenkspaltbreite nicht immer in Einklang bringen lassen. So könnte es durchaus sein, dass ein dünnerer Knorpel eine bessere Qualität aufweist als ein dickerer, der brüchig oder entzündlich verändert ist. Darauf ging Häuselmann aber nicht ein. Er bemängelte an der Studie jedoch, dass die Röntgenaufnahmen damals noch am gestreckten Kniegelenk durchgeführt wurden – eine «qualitativ minderwertige Technik», wie der Rheumatologe zu verstehen gab. In der Reginster-Studie, so Häuselmann, sei der Wert des Medikaments deshalb wahrscheinlich überschätzt worden.

Auch mit Chondroitinsulfat konnten in einer Reihe von Studien positive Ergebnisse erzielt werden. Häuselmann nannte als Beispiel die STOPP-Studie (Arthritis&Rheumatism 2009; 60: 524–

533). An der randomisierten Doppelblindstudie nahmen mehr als 600 Patienten mit Kniearthrose teil, die unter leichten bis starken Schmerzen litten. Prüfsubstanz war hier Chondroitinsulfat in einer Dosis von 800 mg. Nach 2 Jahren zeigte sich, dass sich unter dem Medikament der Gelenkspalt nur um 0,07 mm verringerte, unter Placebo hingegen um 0,31 mm, ein statistisch signifikanter Unterschied. Auch die Schmerzen, als sekundärer Studienendpunkt, liessen sich durch Chondroitinsulfat günstig beeinflussen.

... aber nur eine firmen-unabhängige Studie

Bislang gibt es aber, wie Häuselmann betonte, nur eine einzige Studie, die firmenunabhängig durchgeführt wurde: die vom NIH lancierte GAIT-Studie aus dem Jahr 2006 (NEJM 2006; 354: 795–808). An ihr nahmen fast 1600 Patienten mit leichten bis starken Schmerzen teil, röntgenologisch wurden sie nach LAWRENCE II bis III klassifiziert. In der GAIT-Studie nahmen die Verantwortlichen gleich mehrere Substanzen auf einen Schlag unter die Lupe, die in 5 Gruppen zum Vergleich antraten: Glucosaminhydrochlorid (tgl. 1500 mg), Chondroitinsulfat (tgl. 1200 mg) und Celebrex (tgl. 200 mg) in Monotherapie sowie eine Kombination aus Chondroitinsulfat und Glucosaminhydrochlorid, und schliesslich Placebo.

Das Ergebnis fiel für die Chondroprotektiva ernüchternd aus. In einer Zwischenanalyse nach 6 Monaten schnitten Chondroitinsulfat und Glucosamin nicht besser ab als Placebo. Lediglich eine Kombination der beiden Substanzen ergab einen statistisch fassbaren Vorteil gegenüber Placebo, allerdings nur bei Patienten mit moderaten bis starken Schmerzen. In einer Folgeuntersuchung über 2 Jahre (Ann Rheum Dis 2010 Aug; 69[8]: 1459–1464) verlor sich diese symptomatische Wirkung jedoch praktisch vollständig. Laut Häuselmann handelt es sich bei der GAIT-Studie um eine qualitativ hochwertige Studie. Allerdings schränkte er ein, dass eine grosse Zahl der Patienten aus der Folgestudie ausgestiegen seien. Häuselmann ging nicht darauf ein, dass in der Studie Glucosamin und Chondroitinsulfat wie in den USA üblich als Nahrungsergänzungsmittel verwendet wurden. Auch fiel die Hauptstudie durch ungewöhnliche Resultate auf. So erwies sich beispielsweise Placebo bei 60 Prozent der Patienten als wirksam, und der Knorpelabbau fiel unter dem Scheinmedikament geringer aus als unter den Prüfsubstanzen. Kritisiert wurde zudem, dass Glucosaminhydrochlorid und nicht Glucosaminsulfat eingesetzt wurde. Tatsächlich gibt es inzwischen offenbar Stimmen, die den mutmasslichen Effekt auf das Sulfat zurückführen.

Effektstärke ist «mässig»

Bei der Beurteilung der Substanzen steht ein Wert besonders im Blickpunkt: die Effektstärke (effect size, ES). Mit ihr wird das Ausmass der Wirkung einer Intervention beschrieben. Die ES ist definiert als die Differenz der Mittelwerte zwischen zwei Behandlungsgruppen dividiert durch die gemittelte Standardabweichung in beiden Gruppen. Man kann sich auch einfach merken: Bei einer ausgewiesenen Effektstärke unter 0,3 ist die Wirkung bestenfalls diskret, Effektstärken um 0,5 zeigen eine moderate Wirkung an, Effektstärken über 0,8 eine gute Wirkung.

Wie Häuselmann berichtete, wurden SYSADOA in den EULAR-Empfehlungen im Jahr 2003 noch ausgesprochen hoch eingeschätzt. Für Chondroitinsulfat etwa wurde eine Effektstärke von 1,2 ermittelt – was den Experten offenbar selbst fragwürdig vorkam. «Wir standen nicht voll hinter den Daten, wir konnten uns einfach nicht vorstellen, dass die Wirkung so gut sein soll», räumte Häuselmann ein, der damals für die Schweiz an der Ausarbeitung der Empfehlungen beteiligt war. 4 Jahre später folgte dann die Bereinigung. Die OARSI konnte bei ihren Empfehlungen auf neuere Studien zurückgreifen, die Effektstärken fielen auf das Niveau mässiger Wirkung. Die nun ermittelten Effektstärken lauteten: Glucosamin 0,5; Chondroitin 0,52; intra-artikuläre Hyaluronsäure 0,3.

In diesem Jahr hat die OARSI ein Update publiziert (www.oarsi.org), in dem die Werte der 3 Medikamente weitgehend stabil blieben (Tabelle). Allerdings, so Häuselmann, werden in der methodischen Analyse eine ausgeprägte Heterogenität der Studien und ein nennenswerter Publikationsbias bestätigt. Werden nur die hochqualitativen Studien berücksichtigt, betragen die Effektstärken für Glucosamin 0,29, für Chondroitinsulfat 0,005 und für Hyaluronsäure 0,22, ohne dass die OARSI offenbar an den bisherigen Empfehlungen explizit rüttelt.

Doch wie fiel nun Häuselmanns Fazit für Glucosamin und Chondroitinsulfat aus? «Eine Wirkung ist möglich, aber wir haben eine umgekehrt proportio-

nale Korrelation von Studiengrösse und Effektstärke», sagte der Rheumatologe.

Hyaluronsäure «wahrscheinlich wirksam»

Das dritte SYSADOA ist Hyaluronsäure, die bekanntlich in das Gelenk injiziert wird. Häuselmann erinnerte an eine Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2004, in der immerhin 65 Studien ausgewertet wurden. Diese beziehen sich auf symptomlindernde Effekte von Glucosamin. Wie das Medikament auf den Knorpel wirkt, ist bisher nicht untersucht worden. Nach der Cochrane-Analyse leiden Arthrosepatienten unter Hyaluronsäure zwischen 11 und 54 Prozent weniger unter Schmerzen, die Gelenkfunktion verbessert sich zwischen 9 und 50 Prozent. «Das ist eine grosse Streubreite», sagte Häuselmann. Dennoch schlussfolgert er mit den Cochrane-Autoren: Hyaluronsäure ist wahrscheinlich wirksam, wenn auch nur mässig. Dabei kommt es offenbar nicht darauf an, welches der 3 verfügbaren Hyaluronsäurepräparate mit je unterschiedlichen Viskositäten eingesetzt wird. Dies hatte laut Häuselmann eine firmenunabhängige Studie ergeben.

Interessante Ergebnisse lieferten Studien, in denen Hyaluronsäure gegen Steroide über eine Beobachtungsdauer von 2 bis 26 Wochen getestet wurde. Demnach

lindern Steroide in den ersten beiden Wochen die Schmerzen besser (wenn auch nicht einmal mässig), nach 4 Wochen ist dann Hyaluronsäure überlegen.

Grundsätzliche Probleme

Die Bewertung der Chondroprotektiva wird laut Häuselmann durch grundlegende Probleme erschwert. So gebe es keinen plausiblen biologischen Wirkmechanismus, positive Studien würden nur bei firmengesponserten Studien gefunden, schliesslich seien inkonsistente Resultate und die Heterogenität der Studien zu beachten.

Trotz derartiger Bedenken hält Häuselmann «die Akte Chondroprotektiva» nicht für geschlossen. Auf die direkte Nachfrage, ob er persönlich noch eine Indikation für Chondroprotektiva sehe, sagte er: «Ich gebe, wie in der GAIT-Studie, Chondroitinsulfat und Glucosamin nur in Kombination und bei Patienten mit moderaten bis starken Schmerzen.» Im Übrigen informiere er seine Patienten stets transparent über die Datenlage. Am Ende hängt es also von der persönlichen Sichtweise des Arztes und von den Wünschen des Patienten ab, ob Chondroprotektiva verordnet werden oder nicht. ■

Uwe Beise

Interessenkonflikte: keine

ECHO

Zuschrift zum Editorial «Das Cassis-de-Montagnola-Prinzip»
in ARS MEDICI 18/10, S. 697

«... nicht auf diesem Niveau»

Im Zusammenhang mit Ihrem Editorial 18/2010 möchte der Zentralvorstand der FMH zum Ausdruck bringen, dass er diese Personalisierung der Debatte entschieden ablehnt.

Nationalrat und FMH-Vizepräsident Ignazio Cassis vertritt, besonders was das Dossier Managed Care beziehungsweise integrierte Versorgung anbelangt, nicht nur die Position des Zentralvorstands, sondern auch die der FMH, namentlich der Delegiertenversammlung.

Überdies sind wir froh, dass die Diskussion ansonsten nicht auf diesem Niveau stattfindet. ■

Im Namen des Zentralvorstands der FMH Dr. med. Jacques de Haller, Präsident